



TESIS-SM 142501

**ANALISIS STABILITAS DAN PERSISTENSI MODEL MATEMATIKA
PADA IMUNOTERAPI BCG DALAM KANKER KANDUNG KEMIH
*SUPERFICIAL***

**IDA AYU PUTU ARI UTARI
NRP 1215 201 003**

**DOSEN PEMBIMBING
Dr. Hariyanto, M.Si.**

**PROGRAM MAGISTER
DEPARTEMEN MATEMATIKA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
INSTITUT TEKNOLOGI SEPULUH NOPEMBER
SURABAYA
2017**



THESIS-SM 142501

**STABILITY AND PERSISTENCE ANALYSIS MATHEMATICAL MODEL
OF BCG IMMUNOTHERAPY IN SUPERFICIAL BLADDER CANCER**

**IDA AYU PUTU ARI UTARI
NRP 1215 201 003**

**SUPERVISOR
Dr. Hariyanto, M.Si.**

**MASTER'S DEGREE
MATHEMATICS DEPARTMENT
FACULTY OF MATHEMATICS AND NATURAL SCIENCES
SEPULUH NOPEMBER INSTITUTE OF TECHNOLOGY
SURABAYA
2017**

**ANALISIS STABILITAS DAN PERSISTENSI MODEL MATEMATIKA
PADA IMUNOTERAPI BCG DALAM KANKER KANDUNG KEMIH
SUPERFICIAL**


Tesis ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Magister Sains (M.Si.)

di
Institut Teknologi Sepuluh Nopember Surabaya

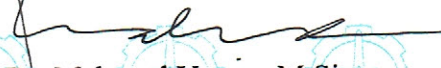
Oleh :
IDA AYU PUTU ARI UTARI
NRP. 1215 201 003

Tanggal Ujian : 12 Juni 2017
Periode Wisuda : September 2017

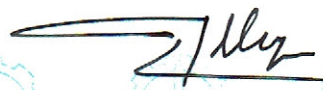
Disetujui oleh :


Dr. Hariyanto, M.Si.
NIP. 19530414 198203 1 002


(Pembimbing)


Dr. Mahmud Yunus, M.Si.
NIP. 19620407 198703 1 005

(Penguji)

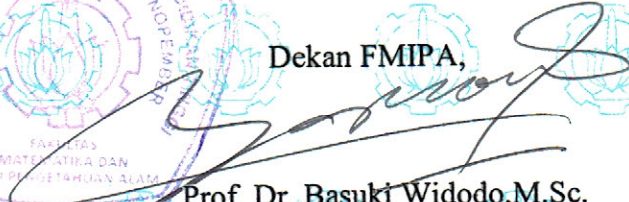

Dr. Dwi Ratna Sulistyaningrum, S.Si., MT.
NIP. 19690405 199403 2 003

(Penguji)


Dr. Didik Khusnul Arif, S.Si., M.Si.
NIP. 19730930 199702 1 001

(Penguji)

Dekan FMIPA,


Prof. Dr. Basuki Widodo, M.Sc.
NIP. 19650605 198903 1 002

**ANALISIS STABILITAS DAN PERSISTENSI MODEL MATEMATIKA
PADA IMUNOTERAPI BCG DALAM KANKER KANDUNG KEMIH
*SUPERFICIAL***

Nama Mahasiswa : Ida Ayu Putu Ari Utari
NRP : 1215 201 003
Pembimbing : Dr. Hariyanto, M.Si

ABSTRAK

Kanker kandung kemih muncul sebagai akibat pertumbuhan yang abnormal dari sel-sel kandung kemih. Salah satu cara mengobati kanker kandung kemih adalah dengan pemberian *Bacillus Calmette Guerin* (BCG). BCG adalah mikro bakteri yang dilemahkan dan merupakan suatu prosedur klinik yang digunakan untuk pengobatan kanker kandung kemih *superficial*. Pada penelitian ini melakukan analisis kestabilan dipersekitaran titik kesetimbangan dan analisis bifurkasi pada model matematika imunoterapi BCG dari kanker kandung kemih. Selanjutnya dilakukan analisis eksistensi dan ketunggalan, hal ini menunjukkan bahwa sistem mempunyai penyelesaian dan tunggal, dan merupakan sistem dinamis sehingga dapat dikatakan bahwa sistem dalam keadaan *well-posed*. Selanjutnya dilakukan analisis persistensi untuk mengetahui pengaruh penyebaran imunoterapi BCG terhadap sistem. Pada bagian akhir, analisis yang dapat diilustrasikan dengan simulasi numerik menggunakan *software* MATLAB. Adapun hasil akhir yang diperoleh dari penelitian ini adalah terjadi bifurkasi dipersekitaran titik setimbang $P_1(b, 0, 0, 0)$ dari sistem tidak stabil menjadi stabil sedangkan hasil analisis persistensi diperoleh *strongly* persisten uniform, menunjukkan bahwa jarak kontak antara BCG dengan sel kanker yang belum terinfeksi BCG maksimum menyebabkan penyebaran imunoterapi BCG besar sehingga dapat memusnahkan sel kanker.

Kata Kunci : kanker kandung kemih *superficial*, imunoterapi BCG, analisis kestabilan, analisis bifurkasi, analisis persistensi.

STABILITY AND PERSISTENCE ANALYSIS MATHEMATICAL MODEL OF BCG IMMUNOTHERAPY IN SUPERFICIAL BLADDER CANCER

Name : Ida Ayu Putu Ari Utari
NRP : 1215 201 003
Supervisor : Dr. Hariyanto, M.Si

ABSTRACT

Bladder cancer arise as a result of abnormal growth of bladder cells. One of the treatment for bladder cancer by administering Bacilus Calmette Guerin (BCG). BCG is an attenuated microbial bacteria and is a clinical procedure used for the treatment of superficial bladder cancer. In this study, we used a mathematical model of BCG immunotherapy from bladder cancer for stability analysis around the point of equilibrium and bifurcation analysis. Furthermore, we performed existence analysis and uniqueness, this shows the system has a settlement and single, and it is a dynamic system so that it can be called the system is well-posed. Furthermore, we performed persistence analysis to determine the effect of BCG immunotherapy transmission on the system. At the end, the analysis results is illustrated by numerical simulation using MATLAB software. The end result obtained from this research is bifurcation occurs around the equilibrium point $P_1(b, 0, 0, 0)$ of the unstable system becomes stable while persistence obtained strongly persistent uniform, this suggests that distance of contact between BCG with uninfected cancer cells is the maximum causing to the spread of large BCG immunotherapy in order to destroy cancer cells.

Keywords : superficial bladder cancer, BCG immunotherapy, stability analysis, bifurcation analysis, persistence analysis.

KATA PENGANTAR

Dengan Astungkerta Wara Nugraha Ida Shang Hyang Widhi Wasa, puji syukur penulis dapat menyelesaikan Tesis yang berjudul.

“Analisis Stabilitas dan Persistensi Model Matematika pada Imunoterapi BCG dalam Kanker Kandung Kemih *Superficial*”

Tesis ini disusun sebagai salah satu syarat kelulusan Program Studi Strata 2 (S-2) Program Magister Jurusan Matematika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA), Institut Teknologi Sepuluh Nopember (ITS) Surabaya.

Dalam penyelesaian Tesis ini, banyak kendala dan hambatan dalam pengerjaannya. Namun, berkat bimbingan, arahan, bantuan serta dukungan dari berbagai pihak, akhirnya penulis dapat menyelesaikan Tesis ini dengan baik. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih dan penghargaan kepada semua pihak, terutama kepada.

1. Prof. Dr. Basuki Widodo, M.Sc., selaku Dekan Fakultas MIPA Institut Teknologi Sepuluh Nopember.
2. Dr. Imam Mukhlash, S.Si., M.T., selaku Ketua Departemen Matematika Institut Teknologi Sepuluh Nopember.
3. Dr. Mahmud Yunus, M.Si. selaku Ketua Program Studi Pascasarjana Matematika ITS dan dosen wali sekaligus dosen penguji yang telah memberi bimbingan serta arahan dalam mengerjakan Tesis.
4. Dr. Hariyanto, M.Si. selaku dosen pembimbing atas segala bantuan, bimbingan, arahan dan motivasinya dalam mengerjakan Tesis sehingga dapat terselesaikan dengan baik.
5. Dr. Dwi Ratna S., S.Si, MT. dan Dr. Didik Khusnul Arif, S.Si, M.Si. selaku dosen penguji atas semua kritik dan saran yang telah diberikan demi perbaikan Tesis ini.

6. Seluruh dosen, staf dan karyawan Jurusan Matematika ITS yang telah memberikan bekal ilmu pengetahuan dan juga atas segala bantuan, kemudahan dan kelancaran selama penulis mengikuti proses perkuliahan.
7. Suamiku dr. Ida Bagus Putra Pramana dan anakku tercinta Ida Bagus Gede Narendra terima kasih atas kesetiaan, kesabaran, dukungan, motivasi, perhatian, waktu dan doanya selama penulis menyelesaikan Tesis ini.
8. Orang tua dan mertua tercinta Aji, Aji Mertua, Ibu dan Ibu Mertua terima kasih atas perhatian, doa dan segala dukungannya sampai terselesaikannya Tesis ini.
9. Ridho Alfarisi, Echa Ayu Fatmawati, Trisna Rusdiana Dewi, Trifena P. Lesnussa atas segala bentuk semangat, dukungan, saran, kritik, motivasi yang diberikan kepada penulis selama awal masuk perkuliahan, mengerjakan Tesis, hingga terselesaikannya Tesis ini.
10. Teman-teman S2 Matematika ITS khususnya angkatan 2015 semester ganjil maupun genap atas persahabatan dan kenangan selama penulis menempuh pendidikan di Pascasarjana Matematika ITS .
11. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, atas segala bantuan baik langsung maupun tidak langsung.

Penulis menyadari bahwa tulisan ini jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran dari berbagai pihak, sehingga penelitian selanjutnya diharapkan bisa lebih baik dan semoga laporan Tesis ini dapat bermanfaat bagi semua pihak, bagi kemajuan dan perkembangan ilmu pengetahuan dan dapat berkontribusi terhadap kemajuan ITS, bangsa dan Negara.

Surabaya, 05 Juni 2017

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
TITLE PAGE	iii
LEMBAR PENGESAHAN TESIS.....	v
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT.....	ix
KATA PENGANTAR.....	xi
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR TABEL.....	xvii
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Batasan Masalah.....	4
1.4 Tujuan Penelitian	4
1.5 Manfaat Penelitian.....	5
BAB 2 KAJIAN PUSTAKA DAN DASAR TEORI.....	7
2.1 Penelitian Terdahulu	7
2.2 Titik Keseimbangan	9
2.3 Linearisasi Model	10
2.4 Kestabilan Lokal Titik Keseimbangan	11
2.5 Bifurkasi	13
2.6 Eksistensi dan Ketunggalan	14
2.7 Pemetaan Fungsi Kontinu	15
2.8 Persistensi	15
BAB 3 METODE PENELITIAN.....	17
3.1 Tahapan Penelitian	17
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN.....	21
4.1 Model Matematika Imunoterapi BCG	21
4.2 Titik Setimbang Model	23

4.3 Linearisasi Sistem	27
4.4 Analisis Kestabilan	31
4.4.1 Kestabilan dipersekitaran Titik Setimbang $P_0(0,0,0,0)$	31
4.4.2 Kestabilan dipersekitaran Titik Setimbang $P_1(b, 0,0,0)$	32
4.4.3 Kestabilan dipersekitaran Titik Setimbang $P_2(B^*, E^*, T_l^*, T_u^*)$	34
4.5 Analisis Bifurkasi	40
4.5.1 Transformasi dan Linearisasi Sistem	40
4.5.2 Titik Setimbang Model	43
4.5.3 Kestabilan dipersekitaran Titik Setimbang $\left(\frac{\mu-p_4b}{p_4}, \frac{p_4b-\mu}{p_1\mu}, 0,0\right)$	45
4.6 <i>Well-Posed</i>	53
4.6.1 Analisis Eksistensi dan Ketunggalan	53
4.6.2 Sistem Dinamis	59
4.7 Analisis Persistensi	72
4.8 Simulasi Numerik	78
4.8.1 Simulasi Perubahan Subpopulasi pada Model Matematika Imunoterapi BCG	79
4.8.1.1 Kasus 1	79
4.8.1.2 Kasus 2	81
4.8.1.3 Kasus 3	82
4.8.2 Simulasi <i>Portrait Phase</i> pada BCG dan Sel Efektor	83
4.8.3 Simulasi <i>Portrait Phase</i> pada BCG dan Sel Kanker yang Belum Terinfeksi BCG	84
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN.....	89
5.1 Kesimpulan.....	89
4.2 Saran.....	90
DAFTAR PUSTAKA.....	93

DAFTAR GAMBAR

Gambar 3.1	Diagram alir metode penelitian	19
Gambar 4.1	Diagram kompartemen model matematika imunoterapi BCG.....	21
Gambar 4.2	Perubahan subpopulasi pada model imunoterapi BCG pada saat $r = 0,0033$	80
Gambar 4.3	Perubahan subpopulasi pada model imunoterapi BCG pada saat $p_2 = 0,821 \times 10^{-7}$ dan $p_4 = 1,51 \times 10^{-7}$	81
Gambar 4.4	Perubahan subpopulasi pada model imunoterapi BCG pada saat $p_2 = 0,821 \times 10^{-7}$ dan $\alpha = 0,093$	82
Gambar 4.5	<i>Portrait phase</i> pada BCG dan sel efektor	83
Gambar 4.6	<i>Portrait phase</i> pada BCG dan sel kanker yang belum terinfeksi BCG.....	84

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Sifat kestabilan titik kritis sistem linear	13
Tabel 4.1	Nilai awal pada model matematika imunoterapi BCG	78
Tabel 4.2	Nilai parameter pada model matematika imunoterapi BCG	79

BAB 1

PENDAHULUAN

Pada bab ini diuraikan mengenai latar belakang yang mendasari penelitian ini dan berdasarkan latar belakang masalah dapat disusun rumusan masalah yang mendasari tujuan penelitian serta manfaat penelitian.

1.1 Latar Belakang Masalah

Kandung kemih adalah organ otot berongga yang terletak di daerah yang dikelilingi oleh tulang pinggul, sebuah daerah yang disebut panggul. Kandung kemih berfungsi sebagai bendungan untuk mengumpulkan urin dari ginjal. Dinding kandung kemih dibentuk oleh sel transisional, yang memungkinkan kandung kemih dapat merenggang saat penuh oleh urin dan berkontraksi saat urin keluar melalui uretra. Sel transisional dapat berkembang abnormal membentuk semacam kutil yang menempel di dinding kandung kemih dan menyebabkan kanker kandung kemih (Mendrazitsky dkk, 2007).

Di Amerika Serikat ditemukan 70.000 kasus baru kanker kandung kemih pertahunnya. Kanker kandung kemih merupakan kanker peringkat keempat yang paling sering muncul pada laki-laki dan peringkat kesembilan pada wanita. Kanker kandung kemih muncul jika terjadi pertumbuhan yang abnormal dari sel-sel kandung kemih (Kim dkk, 2015). Perubahan dari sel-sel epitel kandung kemih dapat disebabkan oleh beberapa faktor resiko diantaranya merokok, pekerja yang bekerja dengan bahan kimia seperti pabrik tekstil, karet, kulit dan riwayat anggota keluarga yang mengalami kanker kandung kemih. Terdapat beberapa lapisan dari kandung kemih, lapisan dari dalam keluar antara lain lapisan epitel urothelial atau mukosa, lamina propia, lapisan otot, dan jaringan ikat (Cole dkk, 2014). Fungsi dari kandung kemih yaitu menampung urin yang diterima dari kedua ginjal yang selanjutnya bila kapasitas buli penuh yaitu sebesar 350-500 cc akan merangsang saraf pada otak dan kandung kemih untuk mengkontraksikan otot-otot dan terjadi proses pengosongan kandung kemih. Kanker kandung kemih akan mengganggu proses pengosongan kandung kemih dan menimbulkan komplikasi yaitu pendarahan masif lapisan mukosa atau otot kandung kemih. Kanker kandung kemih dapat menyebabkan komplikasi berat yaitu terganggunya aliran air kencing yang

diproduksi oleh ginjal sehingga dapat menyebabkan terjadinya kerusakan pada kedua ginjal dan penyebaran pada organ tubuh lainnya. Salah satu cara mengobati kanker kandung kemih adalah dengan imunoterapi. Sistem kekebalan tubuh yang merupakan senjata ampuh menghadapi kanker kandung kemih dengan melakukan diaktivasi dengan vaksin *Bacillus Calmette Guerin* (BCG).

Pemberian BCG secara *intravesica* dapat dilakukan pada pasien dengan kanker kandung kemih yang belum menembus lapisan otot atau kanker kandung kemih yang masih *superficial*. BCG pertama kali ditemukan oleh Albert Calmette dan Camille Guerin pada tahun 1921, pemberian BCG pada kanker kandung kemih diperkenalkan oleh Morales pada tahun 1972. Kanker kandung kemih bekerja dengan cara menekan sistem kekebalan tubuh (*immunosupresive*) dengan cara menghambat migrasi dari *sel T* dan *cytokines proinflamasi*. Pemberian BCG akan menyebabkan interaksi antara BCG dan *Antigen Presenting Cell* (APC) yaitu *macrophage* dan *dendritic cell*, interaksi ini akan merangsang lebih banyak pembentukan sel-sel yang mampu meningkatkan imunitas dan membunuh sel kanker. BCG dapat membunuh sel kanker melalui dua cara yaitu melalui aktivasi dari imun yaitu peningkatan *T cell lymphocyte*, *lymphocytes activated killer* dan *natural killer* yang selanjutnya akan meningkatkan *cytokine proinflamasi* dan cara kedua yaitu dengan cara BCG akan diserap secara langsung oleh sel kanker melalui proses *endocytosis* yang selanjutnya akan menyebabkan kerusakan dari sel kanker. Angka keberhasilan pemberian instilasi BCG adalah sebesar 55-65 persen pada kanker jenis papiler dan 70-75 persen pada kanker jenis *in situ* dan memberikan angka kegagalan sebesar 30-45 persen (Prescott dkk, 2016).

Perkembangan ilmu pengetahuan, khususnya di bidang matematika turut memberikan peranan penting dalam banyak penyakit. Banyak model matematika untuk mengantisipasi dan mengurangi adanya penyakit, diantaranya penyakit tumor, kanker, dan lain-lain. Penyakit kanker sudah banyak diteliti menggunakan model matematika. Misalnya model matematika pertumbuhan kinetik dan regresi sel kanker, model matematika kemoterapi kanker, kontrol optimal model pertumbuhan sel kanker.

Pada penelitian Kuznetsov (1994) dibahas model matematika dari respon *cytotoxic sel T Limfosit* terhadap pertumbuhan dari tumor imunogenik. Model ini menunjukkan beberapa fenomena yang terlihat secara *in vivo*, termasuk diantaranya imunostimulasi dari pertumbuhan tumor dan pembentukan sel tumor pada masa

dorman. Model ini digunakan untuk menjelaskan pertumbuhan kinetik dan regresi dari *B-Lymphoma BCL₁* pada limfa dari tikus. Dengan membandingkan model dengan data eksperimental, perkiraan numerik dari parameter menunjukkan proses tidak dapat diukur berdasarkan data yang berasal dari *in vivo*. Bifurkasi lokal dan global dihitung untuk nilai yang relistik dari parameter. Untuk data parameter yang besar diprediksi penyebaran pertumbuhan tumor dalam siklus 3-4 bulan, sama seperti pola pertumbuhan pada pasien leukemia.

Pada penelitian Kirschner (1997) menjelaskan melalui model matematika, hubungan yang dinamis antara sel tumor, sel *immune-efector* dan *sitokin interleukin-2 (IL-2)*. Hal ini mampu menjelaskan kemampuan tumor melakukan osilasi jangka pendek pada ukuran tumor dan kemungkinan terjadinya kekambuhan dalam jangka panjang. Penelitian ini juga menjelaskan lebih dalam *adoptive cellular immunotherapy* pada model dan menjelaskan keadaan seperti apa yang mampu membunuh tumor.

Cintya Dewi (2014) melakukan penelitian tentang kontrol optimal model pertumbuhan kanker kandung kemih dengan imunoterapi BCG. Tujuan kontrol optimal ini adalah untuk menentukan jumlah vaksin BCG yang diberikan selama pengobatan agar pertumbuhan sel kanker kandung kemih dapat ditekan. Kontrol optimal diperoleh dengan menerapkan prinsip Pontryagin. Selanjutnya, masalah kontrol optimal diselesaikan secara numerik dengan metode Sweep Maju-Mundur.

Hariyanto, Widodo, B., Budi, I Nyoman (2015) mengkonstruksi model koalisi antara virus influenza H1N1-p dengan H5N1 yang menyerang hewan unggas dan manusia. Model tersebut dibentuk berdasarkan transisi dan perubahan genetik pada populasi individu, dilakukan analisis co-eksistensi dari kedua transmisi virus. Selanjutnya, penelitian ini juga menjelaskan analisis persistensi dan penyelesaian positif dari model tersebut.

Pada penelitian ini penulis tetap memakai model yang sudah dibuat oleh peneliti sebelumnya yang menggambarkan imunoterapi BCG dalam kanker kandung kemih *superficial*. Analisis yang dilakukan terhadap model matematika ini menggunakan analisis kestabilan dengan melakukan perbandingan terhadap BCG, sel efektor, sel kanker yang belum terinfeksi BCG dan sel kanker yang sudah terinfeksi BCG serta melakukan analisis kemungkinan terjadinya bifurkasi pada model imunoterapi BCG. Untuk mengetahui yang lebih dominan antara BCG dengan sel efektor dan BCG dengan

sel kanker yang belum terinfeksi BCG adalah menggunakan analisis persistensi. Selanjutnya pada bagian akhir akan dilakukan simulasi menggunakan *software* MATLAB.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, pokok permasalahan yang dikaji dalam tesis ini sebagai berikut :

1. Bagaimana menganalisis kestabilan model matematika imunoterapi BCG dari kanker kandung kemih *superficial* dan melakukan analisis kemungkinan terjadinya bifurkasi?
2. Bagaimana melakukan analisis persistensi untuk mengetahui yang lebih dominan antara BCG dengan sel kanker yang belum terinfeksi BCG dan BCG dengan sel efektor dan BCG dengan sel kanker yang belum terinfeksi BCG?
3. Bagaimana menginterpretasi simulasi numerik dari model imunoterapi BCG dalam kanker kandung kemih *superficial*?

1.3 Batasan Masalah

Penulisan tesis ini difokuskan pada pembahasan dengan beberapa batasan masalah sebagai berikut :

1. Data yang digunakan merujuk pada penelitian Medrazitsky (2007).
2. Kanker kandung kemih yang diimunoterapi adalah kanker kandung kemih *superficial*.

1.4 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas, tujuan dari penulisan tesis ini sebagai berikut :

1. Menganalisis kestabilan model matematika imunoterapi BCG dari kanker kandung kemih *superficial* dan melakukan analisis kemungkinan terjadinya bifurkasi.

2. Melakukan analisis persistensi untuk mengetahui yang mana lebih dominan antara BCG dengan sel efektor dan BCG dengan sel kanker yang belum terinfeksi BCG.
3. Menginterpretasikan hasil simulasi numerik dari model matematika imunoterapi BCG dari kanker kandung kemih *superficial*.

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penulisan tesis ini sebagai berikut :

1. Sebagai informasi untuk penelitian selanjutnya tentang imunoterapi BCG dari kanker kandung kemih *superficial*.
2. Sebagai referensi bagi pihak medis yang terkait dalam menyelesaikan masalah kanker kandung kemih *superficial* dengan imunoterapi BCG. Sehingga, pihak medis mengetahui penyebab kanker kandung kemih *superficial*.

BAB 2

KAJIAN PUSTAKA DAN DASAR TEORI

Pada bab ini diuraikan mengenai penelitian terdahulu dan perbedaan dengan usulan penelitian yang akan dilakukan. Selain itu juga diberikan uraian mengenai teori-teori yang digunakan sebagai bahan penunjang penelitian.

2.1 Penelitian Terdahulu

Penelitian-penelitian terkait yang pernah dilakukan sebelumnya adalah sebagai berikut :

1. *Nonlinear Dynamics of Immunogenic Tumors : Parameter Estimation and Global Bifurcation Analysis* (Kuznetsov, 1994). Dalam penelitian ini dibahas model matematika dari respon *cytotoxic* sel T Limfosit terhadap pertumbuhan dari tumor imunogenik. Model ini menunjukkan beberapa fenomena yang terlihat secara *in vivo*, termasuk diantaranya imunostimulasi dari pertumbuhan tumor dan pembentukan sel tumor pada masa dorman. Model digunakan untuk menjelaskan pertumbuhan kinetik dan regresi dari *B-Lymphoma BCL₁* pada limfa dari tikus. Dengan membandingkan model data eksperimental, perkiraan numerik dari parameter menunjukkan proses tidak dapat diukur berdasarkan data yang berasal dari *in vivo*. Bifurkasi lokal dan global dihitung untuk nilai yang realistik dari parameter.
2. *Modeling Immunotherapy of The Tumor-Immune Interaction* (Kirschner, 1997). Dalam penelitian ini menjelaskan melalui model matematika, hubungan yang dinamis antara sel tumor, sel *immune-effector* dan *sitokin interleukin-2 (IL-2)*. Hal ini mampu menjelaskan kemampuan tumor melakukan osilasi jangka pendek pada ukuran tumor dan kemungkinan terjadinya kekambuhan dalam jangka panjang. Penelitian ini juga menjelaskan lebih dalam *adoptive cellular immunotherapy* pada model dan menjelaskan keadaan seperti apa yang mampu membunuh tumor.
3. *Mathematical Model of BCG Immunotherapy in Superficial Bladder Cancer* (Mendrazitsky, 2007). Dalam penelitian ini dibahas model matematika imunoterapi BCG pada kanker kandung kemih. Tujuan dari penelitian adalah untuk mengembangkan model matematika pertama yang menjelaskan interaksi

sistem kekebalan tubuh pada kanker kandung kemih sebagai hasil dari terapi BCG. Pada penelitian ini hanya membahas analisis kestabilan dalam membunuh sel kanker. Dimana BCG merangsang terbentuknya sistem kekebalan tubuh untuk membunuh sel kanker.

Model Matematika Kanker Kandung Kemih *Superficial* sebagai berikut :

$$\frac{dB}{dt} = -B - p_1EB - p_2BT_u + b$$

$$\frac{dE}{dt} = -\mu E + \alpha T_i + p_4EB - p_5ET_i$$

$$\frac{dT_i}{dt} = -p_3ET_i + p_2BT_u$$

$$\frac{dT_u}{dt} = -p_2BT_u + G(T_u)$$

4. Kontrol Optimal Model Pertumbuhan Kanker Kandung Kemih dengan Imunoterapi BCG (Dewi, 2014). Dalam penelitian ini dibahas kontrol optimal model pertumbuhan kanker kandung kemih dengan imunoterapi BCG. Tujuan kontrol optimal ini adalah untuk menentukan jumlah vaksin BCG yang diberikan selama pengobatan agar pertumbuhan sel kanker kandung kemih dapat ditekan.
5. Bifurkasi pada Model *Susceptible Infected Recovered* (SIR) dengan Waktu Tunda dan Laju Penularan Bilinear (Lailiyah, 2014). Dalam penelitian ini, membahas analisis kestabilan model matematika *Susceptible Infected Recovered* (SIR) dan menganalisis terjadinya bifurkasi *Hopf*.
6. *Dynamic Analysis and Positive Solution of A Model of Coalition between H5N1 and H1N1-p Influenza Virus in Indonesia* (Hariyanto, dkk , 2015). Penelitian ini membahas analisis persistensi dan penyelesaian positif berdasarkan pada konstruksi parameter yang diperoleh dari analisis sistem dinamik model koalisi antara virus H5N1 dan H1N1.
7. Analisa Model Penyebaran Virus Ebola antar Dua Negara (Guinea dan Sierra Leone) (Rohmah, 2016). Penelitian ini membahas penyebaran virus ebola di dua negara Afrika yaitu Guinea dan Sierra Leone serta menganalisis terjadinya persistensi diantara dua negara tersebut.
8. Analisis Bifurkasi pada Model Matematis Predator Prey dengan Dua Predator (Listyana, 2016). Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis model matematis

sistem predator prey dengan dua predator dan mengetahui jenis bifurkasi sistem tersebut dengan laju kematian kedua jenis predator.

Pada subbab 2.2 ini ditentukan titik setimbang dari model matematika imunoterapi BCG dalam kanker kandung kemih *superficial*, sehingga sistem tersebut dapat dikatakan setimbang.

2.2 Titik Keseimbangan

Keseimbangan model adalah titik yang diperoleh ketika sistem berada pada keadaan setimbang. Keadaan setimbang merupakan keadaan dimana perubahan banyaknya individu pada kelompok model sistem sepanjang waktu adalah nol. Titik keseimbangan dapat ditentukan dengan menyelesaikan sistem.

Diberikan suatu sistem persamaan diferensial orde satu berdimensi empat yang berbentuk

$$\frac{dx_1}{dt} = F_1(x_1, x_2, x_3, x_4) \quad (2.1a)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = F_2(x_1, x_2, x_3, x_4) \quad (2.1b)$$

$$\frac{dx_3}{dt} = F_3(x_1, x_2, x_3, x_4) \quad (2.1c)$$

$$\frac{dx_4}{dt} = F_4(x_1, x_2, x_3, x_4) \quad (2.1d)$$

Titik $(x_1^*, x_2^*, x_3^*, x_4^*)$ yang memenuhi $F_1(x_1^*, x_2^*, x_3^*, x_4^*) = 0$, $F_2(x_1^*, x_2^*, x_3^*, x_4^*) = 0$, $F_3(x_1^*, x_2^*, x_3^*, x_4^*) = 0$, dan $F_4(x_1^*, x_2^*, x_3^*, x_4^*) = 0$ disebut titik kritis sistem. Titik kritis $(x_1^*, x_2^*, x_3^*, x_4^*)$ merupakan solusi sistem yang bernilai konstan sebab di titik $(x_1^*, x_2^*, x_3^*, x_4^*)$, nilai $\frac{dx_1^*}{dt} = 0$, $\frac{dx_2^*}{dt} = 0$, $\frac{dx_3^*}{dt} = 0$, dan $\frac{dx_4^*}{dt} = 0$. Keadaan seperti ini disebut keadaan setimbang, sehingga titik kritis disebut juga titik tetap atau titik keseimbangan (Boyce dan DiPrima, 2009).

Definisi 2.1 (Haberman,1997)

Titik $x^* \in \mathbb{R}^n$ disebut titik kesetimbangan dari $\dot{x} = F(x)$ jika memenuhi $F(x^*) = 0$, dimana

$$F(x) = \begin{bmatrix} F_1(x_1, x_2, \dots, x_n) \\ F_2(x_1, x_2, \dots, x_n) \\ \vdots \\ F_n(x_1, x_2, \dots, x_n) \end{bmatrix}$$

Untuk sistem non-linear perlu dibentuk menjadi sistem linear, sehingga subbab 2.3 ditunjukkan linearisasi dari sistem tersebut.

2.3 Linearisasi Model

Diberikan bentuk nonlinear sebagai berikut :

$$\frac{dx_1}{dt} = F_1(x_1, x_2, x_3, x_4) \quad (2.2a)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = F_2(x_1, x_2, x_3, x_4) \quad (2.2b)$$

$$\frac{dx_3}{dt} = F_3(x_1, x_2, x_3, x_4) \quad (2.2c)$$

$$\frac{dx_4}{dt} = F_4(x_1, x_2, x_3, x_4) \quad (2.2d)$$

Asumsikan bahwa fungsi F_1, F_2, F_3 , dan F_4 mempunyai turunan parsial yang kontinu di titik $\bar{x}^* = (x_1^*, x_2^*, x_3^*, x_4^*)$. Deret Taylor fungsi F_1, F_2, F_3 , dan F_4 disekitar \bar{x}^* adalah

$$F_1(\bar{x}) = F_1(\bar{x}^*) + \frac{\partial F_1(\bar{x}^*)}{\partial x_1}(x_1 - x_1^*) + \frac{\partial F_1(\bar{x}^*)}{\partial x_2}(x_2 - x_2^*) + \frac{\partial F_1(\bar{x}^*)}{\partial x_3}(x_3 - x_3^*) + \frac{\partial F_1(\bar{x}^*)}{\partial x_4}(x_4 - x_4^*) + \eta_1(\bar{x}) \quad (2.3)$$

$$F_2(\bar{x}) = F_2(\bar{x}^*) + \frac{\partial F_2(\bar{x}^*)}{\partial x_1}(x_1 - x_1^*) + \frac{\partial F_2(\bar{x}^*)}{\partial x_2}(x_2 - x_2^*) + \frac{\partial F_2(\bar{x}^*)}{\partial x_3}(x_3 - x_3^*) + \frac{\partial F_2(\bar{x}^*)}{\partial x_4}(x_4 - x_4^*) + \eta_2(\bar{x}) \quad (2.4)$$

$$F_3(\bar{x}) = F_3(\bar{x}^*) + \frac{\partial F_3(\bar{x}^*)}{\partial x_1}(x_1 - x_1^*) + \frac{\partial F_3(\bar{x}^*)}{\partial x_2}(x_2 - x_2^*) + \frac{\partial F_3(\bar{x}^*)}{\partial x_3}(x_3 - x_3^*) + \frac{\partial F_3(\bar{x}^*)}{\partial x_4}(x_4 - x_4^*) + \eta_3(\bar{x}) \quad (2.5)$$

$$F_4(\bar{x}) = F_4(\bar{x}^*) + \frac{\partial F_4(\bar{x}^*)}{\partial x_1}(x_1 - x_1^*) + \frac{\partial F_4(\bar{x}^*)}{\partial x_2}(x_2 - x_2^*) + \frac{\partial F_4(\bar{x}^*)}{\partial x_3}(x_3 - x_3^*) + \frac{\partial F_4(\bar{x}^*)}{\partial x_4}(x_4 - x_4^*) + \eta_4(\bar{x}) \quad (2.6)$$

dengan $\eta_1(\bar{x}), \eta_2(\bar{x}), \eta_3(\bar{x})$ dan $\eta_4(\bar{x})$ adalah suku sisa. Hampiran orde satu terhadap F_1, F_2, F_3 , dan F_4 , suku sisa memenuhi sifat

$$\lim_{(x) \rightarrow (x^*)} \frac{\eta_1(\bar{x})}{\|w\|} = 0, \quad (2.7a)$$

$$\lim_{(x) \rightarrow (x^*)} \frac{\eta_2(\bar{x})}{\|w\|} = 0, \quad (2.7b)$$

$$\lim_{(x) \rightarrow (x^*)} \frac{\eta_3(\bar{x})}{\|w\|} = 0, \quad (2.7c)$$

$$\lim_{(x) \rightarrow (x^*)} \frac{\eta_4(\bar{x})}{\|w\|} = 0, \quad (2.7d)$$

dengan $w = (x_1 - x_1^*, x_2 - x_2^*, x_3 - x_3^*, x_4 - x_4^*)^T$.

Berdasarkan Persamaan (2.3) hingga (2.7), serta mengingat

$$\frac{dx_1}{dt} = \frac{d(x_1 - x_1^*)}{dt},$$

$$\frac{dx_2}{dt} = \frac{d(x_2 - x_2^*)}{dt},$$

$$\frac{dx_3}{dt} = \frac{d(x_3 - x_3^*)}{dt},$$

$$\frac{dx_4}{dt} = \frac{d(x_4 - x_4^*)}{dt},$$

maka Persamaan (2.2a) sampai (2.2d) dapat ditulis dalam bentuk matriks, yaitu :

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} x_1 - x_1^* \\ x_2 - x_2^* \\ x_3 - x_3^* \\ x_4 - x_4^* \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} F_1(\bar{x}^*) \\ F_2(\bar{x}^*) \\ F_3(\bar{x}^*) \\ F_4(\bar{x}^*) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \frac{\partial F_1}{\partial x_1} & \frac{\partial F_1}{\partial x_2} & \frac{\partial F_1}{\partial x_3} & \frac{\partial F_1}{\partial x_4} \\ \frac{\partial F_2}{\partial x_1} & \frac{\partial F_2}{\partial x_2} & \frac{\partial F_2}{\partial x_3} & \frac{\partial F_2}{\partial x_4} \\ \frac{\partial F_3}{\partial x_1} & \frac{\partial F_3}{\partial x_2} & \frac{\partial F_3}{\partial x_3} & \frac{\partial F_3}{\partial x_4} \\ \frac{\partial F_4}{\partial x_1} & \frac{\partial F_4}{\partial x_2} & \frac{\partial F_4}{\partial x_3} & \frac{\partial F_4}{\partial x_4} \end{bmatrix} (\bar{x}^*) \begin{bmatrix} x_1 - x_1^* \\ x_2 - x_2^* \\ x_3 - x_3^* \\ x_4 - x_4^* \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \eta_1(\bar{x}) \\ \eta_2(\bar{x}) \\ \eta_3(\bar{x}) \\ \eta_4(\bar{x}) \end{bmatrix} \quad (2.8)$$

Matriks

$$J(x^*) = \begin{bmatrix} \frac{\partial F_1}{\partial x_1} & \frac{\partial F_1}{\partial x_2} & \frac{\partial F_1}{\partial x_3} & \frac{\partial F_1}{\partial x_4} \\ \frac{\partial F_2}{\partial x_1} & \frac{\partial F_2}{\partial x_2} & \frac{\partial F_2}{\partial x_3} & \frac{\partial F_2}{\partial x_4} \\ \frac{\partial F_3}{\partial x_1} & \frac{\partial F_3}{\partial x_2} & \frac{\partial F_3}{\partial x_3} & \frac{\partial F_3}{\partial x_4} \\ \frac{\partial F_4}{\partial x_1} & \frac{\partial F_4}{\partial x_2} & \frac{\partial F_4}{\partial x_3} & \frac{\partial F_4}{\partial x_4} \end{bmatrix} (x^*)$$

disebut matriks Jacobi atau *partial derivative matrix* dan dinotasikan dengan $J(x^*)$. Jika dimisalkan $u = x_1 - x_1^*, v = x_2 - x_2^*, y = x_3 - x_3^*$ dan $z = x_4 - x_4^*$ sehingga $w = (u, v, y, z)^T$ dan dengan mengingat bahwa $F_1(x^*) = F_2(x^*) = F_3(x^*) = F_4(x^*) = 0$, maka Persamaan (2.8) dapat ditulis dalam bentuk

$$\begin{bmatrix} \frac{du}{dt} \\ \frac{dv}{dt} \\ \frac{dy}{dt} \\ \frac{dz}{dt} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial F_1}{\partial x_1} & \frac{\partial F_1}{\partial x_2} & \frac{\partial F_1}{\partial x_3} & \frac{\partial F_1}{\partial x_4} \\ \frac{\partial F_2}{\partial x_1} & \frac{\partial F_2}{\partial x_2} & \frac{\partial F_2}{\partial x_3} & \frac{\partial F_2}{\partial x_4} \\ \frac{\partial F_3}{\partial x_1} & \frac{\partial F_3}{\partial x_2} & \frac{\partial F_3}{\partial x_3} & \frac{\partial F_3}{\partial x_4} \\ \frac{\partial F_4}{\partial x_1} & \frac{\partial F_4}{\partial x_2} & \frac{\partial F_4}{\partial x_3} & \frac{\partial F_4}{\partial x_4} \end{bmatrix} (x^*) \begin{bmatrix} u \\ v \\ y \\ z \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \eta_1(\bar{x}) \\ \eta_2(\bar{x}) \\ \eta_3(\bar{x}) \\ \eta_4(\bar{x}) \end{bmatrix}$$

atau

$$\frac{dw}{dt} = J(x^*)w + \eta \quad (2.9)$$

Pada (x_1, x_2, x_3, x_4) yang berada cukup dekat dengan $(x_1^*, x_2^*, x_3^*, x_4^*)$, (u, v, y, z) bernilai kecil sehingga $\|\eta\| \leq \|w\|$. Oleh karena itu, η dapat diabaikan dan sistem nonlinear (2.9) dapat dihampiri oleh sistem linear

$$\frac{dw}{dt} = J(x^*)w. \quad (2.10)$$

Jika $x_1 = x_1^*, x_2 = x_2^*, x_3 = x_3^*, x_4 = x_4^*$ maka $(u^*, v^*, y^*, z^*) = (0, 0, 0, 0)$ sehingga sistem linear (2.10) memiliki titik kesetimbangan $(u^*, v^*, y^*, z^*) = (0, 0, 0, 0)$ (Boyce dan DiPrima, 2009).

Tabel 2.1 Sifat kestabilan titik kritis sistem linear

Nilai Eigen	Kriteria	Kestabilan	Tipe
$\lambda_1, \lambda_2 \in \mathbb{R}$	$\lambda_1, \lambda_2 > 0$	Tak stabil	Simpul
	$\lambda_1, \lambda_2 < 0$	Stabil asimtotik	Simpul
	$\lambda_1 < 0 < \lambda_2$	Tak stabil	Pelana
$\lambda_1, \lambda_2 = \mu \pm iv$	$\mu > 0$	Tak stabil	Spiral
	$\mu < 0$	Stabil asimtotik	Spiral
	$\mu = 0$	Stabil	Pusat

Pada subbab 2.4 diberikan kajian tentang analisis bifurkasi. Kajian ini bertujuan untuk mengetahui kondisi BCG, sel efektor, sel kanker yang sudah terinfeksi BCG dan sel kanker yang belum terinfeksi BCG.

2.4 Bifurkasi

Menurut Guckenheimer dan Holmes (1990), dalam sistem dinamik tak linier akan sering dijumpai transisi dari keadaan stabil ke suatu keadaan tidak stabil ataupun sebaliknya yaitu transisi dari keadaan tidak stabil ke keadaan stabil. Kondisi seperti ini disebut bifurkasi. Analisis bifurkasi adalah bagian terpenting dari suatu sistem. Misalkan diberikan suatu medan vektor sebagai berikut :

$$\dot{x} = f(x, \mu), \quad x \in \mathbb{R}^n, \quad \mu \in \mathbb{R}^m, \quad (2.11)$$

dengan $x \in \mathbb{R}^n$ adalah suatu variabel dan $\mu \in \mathbb{R}^m$ adalah parameter. Sebagai konsekuensi adanya parameter dapat mempengaruhi perubahan kestabilan titik setimbang maka dikatakan strukturnya tidak stabil. Nilai parameter yang mempengaruhi sifat kualitatif sistem berubah sesuai dengan nilai bifurkasi.

Dengan demikian bifurkasi dapat didefinisikan sebagai perubahan kualitatif yang terjadi pada penyelesaian persamaan diferensial. Perubahan kualitatif meliputi perubahan stabilitas dan perubahan jumlah titik setimbang yang diakibatkan perubahan parameter.

Pada subbab 2.5 berikut untuk menunjukkan validasi suatu model dapat ditentukan dengan eksistensi dan ketunggalan.

2.5 Eksistensi dan Ketunggalan

Untuk menunjukkan eksistensi dan ketunggalan fungsi diperlukan definisi konstanta *Lipschitz* berikut :

Definisi 2.2 (Pangarapan,2009)

Misalkan $A \subset R$ dan $f: A \rightarrow R$ disebut fungsi *Lipschitz* jika terdapat $K > 0$ sedemikian hingga

$$\|f(x_1) - f(x_2)\| \leq K\|x_1 - x_2\|, \forall x_1, x_2 \in A$$

Sedangkan untuk menunjukkan eksistensi dan ketunggalan sistem diperlukan definisi konstanta *Lipschitz* sebagai berikut :

Diberikan sistem m orde sebagai berikut :

$$\begin{aligned} \frac{du_1}{dt} &= f_1(t, u_1, u_2, \dots, u_m), \\ \frac{du_2}{dt} &= f_2(t, u_1, u_2, \dots, u_m), \\ &\vdots \\ \frac{du_m}{dt} &= f_m(t, u_1, u_2, \dots, u_m) \end{aligned}$$

Sedemikian hingga dari sistem tersebut dibutuhkan definisi 2.3 berikut :

Definisi 2.3 (Burden dan Faires, 2010)

Diberikan fungsi $f(t, y_1, y_2, \dots, y_m)$, yang didefinisikan pada himpunan $D = \{(t, u_1, u_2, \dots, u_m) | a \leq t \leq b \text{ dan } -\infty < u_i < \infty, \text{ untuk setiap } i = 1, 2, \dots, m\}$ dikatakan memenuhi kondisi *Lipschitz* D dalam variabel u_1, u_2, \dots, u_m jika ada konstanta L dengan

$$|f(t, u_1, u_2, \dots, u_m) - f(t, z_1, z_2, \dots, z_m)| \leq L \sum_{j=1}^m |u_j - z_j|,$$

Untuk semua $(t, u_1, u_2, \dots, u_m)$ dan $(t, z_1, z_2, \dots, z_m)$ pada D .

Pada subbab 2.6 digunakan untuk menunjukkan bahwa sistem yang dikonstruksi merupakan sistem yang dinamis, yaitu dengan pemetaan fungsi kontinu.

2.6 Pemetaan Fungsi Kontinu

Untuk menunjukkan bahwa sistem merupakan sistem yang dinamis, diberikan definisi kontinu.

Aliran kontinu $\mathcal{F} = (X, R, \pi)$ pada X , dimana $\pi: X \times R \rightarrow X$ adalah pemetaan kontinu sedemikian hingga $\pi(x, 0) = x$ untuk semua $x \in X$ dan $\pi(\pi(x, t), s) = \pi(x, t + s)$ untuk semua $x \in X$ dan $t, s \in R$ (Freedman dkk, 1993).

Dinamika imunoterapi dapat ditunjukkan pada persistensi, sehingga pada subbab 2.7 diberikan dasar-dasar persistensi yang digunakan sebagai acuan analisis pada dinamika imunoterapi.

2.7 Persistensi

Persistensi adalah sifat penting dari pemodelan sistem dinamis, sistem ekologi dan epidemi. Persistensi membahas jangka panjang kelangsungan hidup, beberapa atau semua komponen sistem, selain itu persistensi juga berkaitan dengan batas-batas pertumbuhan untuk beberapa (atau semua) komponen dari sistem (Thieme, 2000). Atau secara mudah dapat dikatakan bahwa persistensi merupakan kemampuan seluruh individu untuk bertahan hidup dalam sistem.

Untuk melakukan analisis persistensi, diperlukan definisi-definisi berikut :

Definisi 2.4 (Hariyanto dkk, 2013)

Misalkan $C(\Omega, R) \subset X$ adalah himpunan fungsi kontinu dan terbatas dengan $x \in \Omega \subset R$ dan $t \in R$ maka fungsi-fungsi kontinu bernilai positif dari model sistem didefinisikan sebagai

$$C^+(\Omega, R) = \{\phi(x, t) \in C(\Omega, R) | \phi(x, t) > 0, \forall t \in R\},$$

jika terdapat himpunan tertutup $\Omega_1, \Omega_2 \in \Omega$ maka pada masing-masing himpunan tersebut akan terdapat

$$C^+(\Omega_1, R) = \{\phi(x, t) \in C(\Omega_1, R) | \phi(x, t) > 0, \forall x \in \Omega, \forall t \in R\}$$

dan

$$C^+(\Omega_2, R) = \{\phi(x, t) \in C(\Omega_2, R) | \phi(x, t) > 0, \forall x \in \Omega, \forall t \in R\}$$

merupakan penyelesaian dari model sistem pada lokasi.

Definisi 2.5 (Freedman dkk, 1993)

Misalkan X adalah ruang metrik dengan metrik d , dan misalkan \mathcal{F} adalah aliran kontinu didefinisikan pada X . Dengan ∂E himpunan terbatas, \dot{E} titik interior dan \mathcal{F} adalah aliran kontinu. Sedemikian hingga aliran \mathcal{F} dikatakan :

1. Persisten jika untuk semua $x \in \dot{E}$,

$$\liminf_{t \rightarrow \infty} d(\pi(x, t), \partial E) > 0$$
2. *Weakly* persisten uniform jika ada $\varepsilon_0 > 0$ sedemikian hingga untuk semua $x \in \dot{E}$,

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} d(\pi(x, t), \partial E) > \varepsilon_0$$
3. *Strongly* persisten uniform jika ada $\varepsilon_0 > 0$ sedemikian hingga untuk semua $x \in \dot{E}$,

$$\liminf_{t \rightarrow \infty} d(\pi(x, t), \partial E) > \varepsilon_0$$

BAB 3

METODE PENELITIAN

Metode penelitian merupakan analisis teoritis mengenai suatu cara atau metode dalam penyelidikan yang sistematis untuk meningkatkan sejumlah pengetahuan dan menyelidiki masalah tertentu yang memerlukan jawaban penyelesaian. Pada bab ini diberikan tahapan penelitian. Metode penelitian dilakukan dengan tujuan untuk memecahkan permasalahan dengan menggunakan literatur yang berkaitan dengan permasalahan yang ada. Metode penelitian ini diawali dengan studi literatur, analisis kestabilan, analisis persistensi dan simulasi model.

3.1 Tahapan Penelitian

Pada penelitian ini digunakan metode penelitian berdasarkan langkah-langkah sebagai berikut :

1. Studi Literatur

Berdasarkan rumusan masalah, pada tahap ini diperlukan studi literatur sebagai bahan untuk memecahkan masalah. Studi literatur ini dapat dilakukan dengan mempelajari jurnal, buku dan artikel-artikel yang berhubungan dengan model pemberian imunoterapi BCG pada kanker kandung kemih, sistem dinamik, titik kesetimbangan, analisis bifurkasi, persistensi serta referensi-referensi lain yang dapat mendukung dalam pemecahan masalah.

2. Analisis Kestabilan

Setelah tahap studi literatur, tahap kedua yang dilakukan analisis kestabilan dan bifurkasi model imunoterapi BCG dari kanker kandung kemih *superficial* merujuk pada penelitian Mendrazitsky (2007).

Langkah-langkahnya adalah sebagai berikut :

- i. Menentukan titik kesetimbangan model.
- ii. Mendapatkan persamaan karakteristik.
- iii. Menentukan nilai eigen.
- iv. Melakukan analisis kestabilan dipersekitaran titik kesetimbangan.
- v. Melakukan analisis kemungkinan terjadi bifurkasi.

3. Analisis Persistensi

Pada tahap ini akan dianalisis persistensi untuk mengetahui yang lebih dominan antara BCG dengan sel efektor dan BCG dengan sel kanker yang belum terinfeksi BCG. Adapun langkah-langkah yang harus dilakukan pada analisis persistensi sebagai berikut.

- i. Menunjukkan bahwa model mempunyai penyelesaian dan tunggal dengan konstanta *Lipschitz*.
- ii. Menunjukkan bahwa sistem tersebut merupakan sistem dinamis dengan mengkonstruksi model menjadi persamaan diferensial parsial.
- iii. Melakukan analisis persistensi untuk mengetahui pengaruh penyebaran imunoterapi BCG terhadap sistem.

4. Interpretasi Hasil

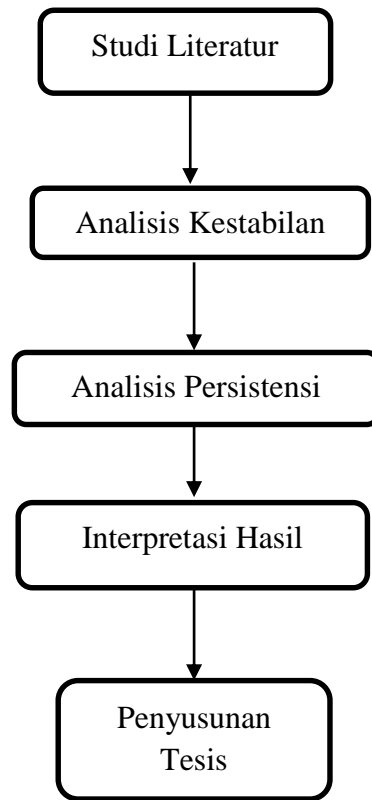
Pada tahap ini dilakukan simulasi dengan bantuan *software* MATLAB 7.7.0 (R2008b), untuk dapat menunjukkan grafik penyebaran imunoterapi BCG terhadap kanker kandung kemih *superficial* dan *portrait phase* dari model tersebut.

5. Penyusunan Tesis

Pada tahap ini dilakukan penyusunan tesis berdasarkan pada hasil analisis dan simulasi pada tahap sebelumnya.

6. Diagram Alir

Secara ringkas metode penelitian yang digunakan dalam usulan penelitian ini dapat dilihat pada Gambar 3.1 melalui diagram alir sebagai berikut :



Gambar 3.1 Diagram alir metode penelitian

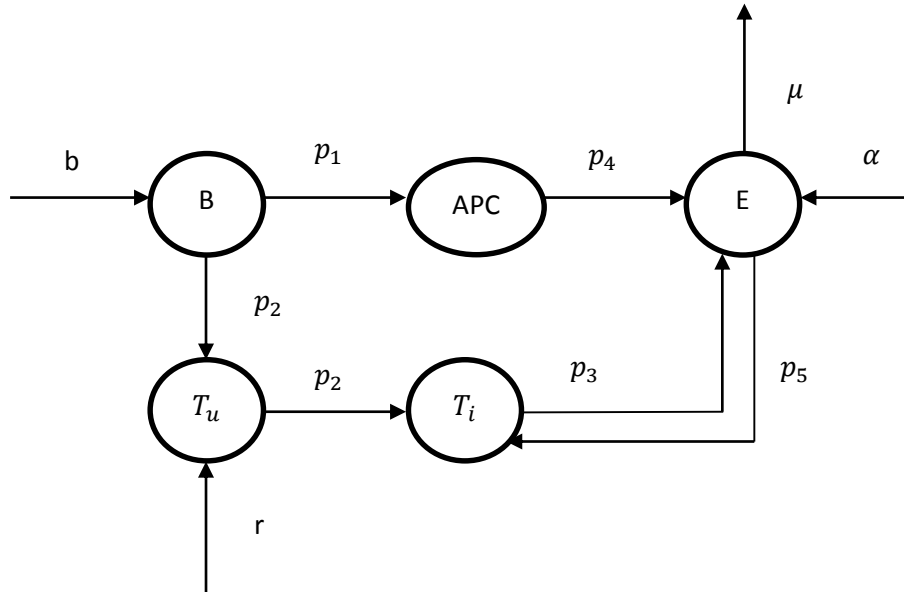
BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada bab ini dibahas model matematika imunoterapi BCG dalam kanker kandung kemih *superficial*. Selanjutnya ditentukan titik kesetimbangan serta analisis kestabilan dan persistensi, kemudian model tersebut disimulasikan dengan MATLAB.

4.1 Model Matematika Imunoterapi BCG

Pada bagian ini dibahas model matematika imunoterapi BCG dalam kanker kandung kemih *superficial*. Model matematika diambil dari penelitian Mendrazitsky (2007). Model matematika imunoterapi BCG ini terdiri dari empat variabel yaitu subpopulasi BCG, subpopulasi sel efektor, subpopulasi sel kanker yang sudah terinfeksi BCG dan subpopulasi sel kanker yang belum terinfeksi BCG yang masing-masing dinotasikan dengan $B(t)$, $E(t)$, $T_i(t)$, dan $T_u(t)$. Model matematika imunoterapi BCG ini dapat digambarkan dalam diagram kompartemen sebagai berikut :



Gambar 4.1 Diagram kompartemen model matematika imunoterapi BCG

Didefinisikan

$\dot{B} = \frac{dB}{dt}$ adalah laju perubahan populasi BCG terhadap waktu,

$\dot{E} = \frac{dE}{dt}$ adalah laju perubahan populasi sel efektor terhadap waktu,

$\dot{T}_i = \frac{dT_i}{dt}$ adalah laju perubahan populasi sel kanker yang sudah terinfeksi BCG terhadap waktu,

$\dot{T}_u = \frac{dT_u}{dt}$ adalah laju perubahan populasi sel kanker yang belum terinfeksi BCG terhadap waktu,

p_1 adalah *rate* BCG dibunuh oleh APC,

p_2 adalah *rate* infeksi dari sel kanker oleh BCG,

p_3 adalah *rate* pemusnahan sel kanker yang terinfeksi BCG oleh sel efektor,

p_4 adalah *rate* aktivasi respon kekebalan tubuh,

p_5 adalah *rate* penonaktifan sel efektor setelah mengikat sel kanker yang terinfeksi BCG,

b adalah jumlah konsentrasi yang efektif dari BCG,

μ adalah *rate* kematian sel efektor,

α adalah *rate* rangsangan sel efektor pada sel kanker yang telah terinfeksi,

$G(T_u)$ adalah *rate* pertumbuhan alami dari sel kanker,

Hubungan antara B, E, T_i dan T_u dapat ditulis dalam bentuk persamaan diferensial sebagai berikut :

$$\frac{dB}{dt} = -B - p_1EB - p_2BT_u + b \quad (4.1a)$$

$$\frac{dE}{dt} = -\mu E + \alpha T_i + p_4EB - p_5ET_i \quad (4.1b)$$

$$\frac{dT_i}{dt} = -p_3ET_i + p_2BT_u \quad (4.1c)$$

$$\frac{dT_u}{dt} = -p_2BT_u + G(T_u) \quad (4.1d)$$

Model (4.1a) sampai (4.1d) tersebut telah diteliti oleh Mendrazitsky (2007) dengan asumsi bahwa laju sel kanker yang belum terinfeksi BCG pada *rate* pertumbuhan sel kanker dipengaruhi oleh model logistik dan model eksponensial yaitu $G(T_u) = r(1 - \beta T_u)T_u$. Model logistik menggunakan asumsi pertumbuhan sel kanker

yang belum terinfeksi BCG berlangsung terbatas sehingga jumlah populasi sel kanker dengan model logistik tidak akan tumbuh secara tak terhingga. Sedangkan, model eksponensial menggunakan asumsi pertumbuhan sel kanker yang belum terinfeksi BCG berlangsung terus-menerus akibat adanya kelahiran dan kematian di setiap waktu.

Pada tesis ini, diasumsikan laju sel kanker yang belum terinfeksi BCG pada *rate* pertumbuhan sel kanker hanya dipengaruhi oleh model eksponensial. *Rate* pertumbuhan sel kanker yang belum terinfeksi BCG dipengaruhi oleh model eksponensial monoton turun, yang diartikan bahwa pertumbuhan sel kanker mengalami penurunan pada saat waktu tertentu, sehingga sel kanker dapat dimusnahkan oleh sel efektor. Jadi model yang digunakan sebagai berikut :

$$\frac{dB}{dt} = -B - p_1EB - p_2BT_u + b \quad (4.2a)$$

$$\frac{dE}{dt} = -\mu E + \alpha T_i + p_4EB - p_5ET_i \quad (4.2b)$$

$$\frac{dT_i}{dt} = -p_3ET_i + p_2BT_u \quad (4.2c)$$

$$\frac{dT_u}{dt} = -p_2BT_u + rT_u \quad (4.2d)$$

Pada Persamaan (4.2a) sampai (4.2d) dinyatakan bahwa nilai dari $\alpha > p_3$ yang artinya parameter α yang berada di sel efektor harus lebih besar dari parameter p_3 yang berada dalam sel kanker yang sudah terinfeksi BCG sehingga sel kanker yang sudah terinfeksi BCG dapat dimusnahkan oleh sel efektor.

Pada subbab 4.2 akan diuraikan bagaimana mendapatkan titik setimbang dari model matematika imunoterapi BCG.

4.2 Titik Setimbang Model

Titik setimbang adalah titik yang invarian terhadap waktu. Dengan demikian titik-titik setimbang diperoleh dari $\frac{dB}{dt} = 0, \frac{dE}{dt} = 0, \frac{dT_i}{dt} = 0, \frac{dT_u}{dt} = 0$. Titik setimbang model ditentukan dengan ada tidaknya imunoterapi BCG yang dimasukkan ke dalam tubuh manusia. Sehingga diperoleh dua kasus untuk menentukan titik setimbang dari model.

1. Kasus $b = 0$

Pada saat $b = 0$ menunjukkan tidak adanya imunoterapi BCG pada model. Tidak adanya imunoterapi BCG memiliki satu titik kesetimbangan yaitu pada saat tidak ada kanker. Pada kondisi ini nilai dari $T_i = 0$, $T_u = 0$ dan aktivasi respon kekebalan tubuh juga tidak ada sehingga nilai $E = 0$. Karena tidak adanya imunoterapi BCG maka diperoleh titik setimbang sebagai berikut :

$$\frac{dB}{dt} = 0$$

Kemudian Persamaan (4.2a) disubstitusikan ke $\frac{dB}{dt} = 0$ sehingga

$$-B - p_1EB - p_2BT_u + b = 0, \text{ maka}$$

$$-B - 0 - 0 + 0 = 0$$

$$B = 0$$

Sehingga diperoleh nilai $B = 0$, yang berarti tidak ada jumlah konsentrasi yang efektif dari BCG masuk ke dalam tubuh manusia.

Jadi titik setimbang pada saat tidak ada kanker adalah $B^* = E^* = T_i^* = T_u^* = 0$.

2. Kasus $b > 0$

Pada saat $b > 0$ menunjukkan adanya imunoterapi BCG secara kontinu. Imunoterapi BCG adalah program yang merangsang antigen secara berkelanjutan. Dengan pengobatan imunoterapi BCG secara kontinu memiliki dua titik kesetimbangan yang berbeda sebagai berikut :

a. Pada saat tidak ada kanker

Pada saat tidak ada kanker menunjukkan bahwa nilai dari $T_i = 0$, $T_u = 0$ dan aktivasi respon kekebalan tubuh belum ada karena imunoterapi BCG masih awal sehingga nilai $E = 0$. Karena adanya imunoterapi BCG secara kontinu maka diperoleh titik setimbang sebagai berikut :

$$\frac{dB}{dt} = 0$$

Kemudian Persamaan (4.2a) disubstitusikan ke $\frac{dB}{dt} = 0$ sehingga

$$-B - p_1EB - p_2BT_u + b = 0, \text{ maka}$$

$$-B - 0 - 0 + b = 0$$

$$B = b$$

Sehingga diperoleh nilai $B = b$, yang berarti adanya jumlah konsentrasi yang efektif dari BCG masuk ke dalam tubuh manusia.

Jadi titik setimbang pada saat tidak ada kanker adalah $B^* = b, E^* = T_i^* = T_u^* = 0$.

b. Pada saat ada kanker

Pada saat ada kanker, menunjukkan bahwa nilai dari $T_i > 0$, $T_u > 0$ dan merangsang aktivasi respon kekebalan tubuh sehingga nilai $E > 0$. Karena adanya imunoterapi BCG secara kontinu pada saat ada kanker maka diperoleh titik setimbang sebagai berikut :

$$\frac{dT_u}{dt} = 0$$

Kemudian Persamaan (4.2d) disubstitusikan ke $\frac{dT_u}{dt} = 0$ sehingga

$-p_2BT_u + rT_u = 0$, maka $p_2BT_u = rT_u$ sehingga diperoleh

$$\begin{aligned} B &= \frac{rT_u}{p_2T_u} \\ &= \frac{r}{p_2} \end{aligned}$$

Jadi diperoleh nilai B adalah $\frac{r}{p_2}$. Nilai B disubstitusikan pada persamaan (4.2c) sebagai berikut :

$$\frac{dT_i}{dt} = 0$$

Kemudian Persamaan (4.2c) disubstitusikan ke $\frac{dT_i}{dt} = 0$ sehingga

$-p_3ET_i + p_2BT_u = 0$, maka $p_3ET_i = p_2BT_u$. Selanjutnya nilai B disubstitusikan ke persamaan di atas sehingga diperoleh

$$\begin{aligned} p_3ET_i &= p_2T_u \frac{r}{p_2} \\ E &= \frac{rT_u}{p_3T_i} \end{aligned}$$

Dan diperoleh nilai E adalah $\frac{rT_u}{p_3T_i}$. Nilai E disubstitusikan pada persamaan (4.2a) sebagai berikut :

$$\frac{dB}{dt} = 0$$

Kemudian Persamaan (4.2a) disubstitusikan ke $\frac{dB}{dt} = 0$ sehingga

$$-B - p_1EB - p_2BT_u + b = 0$$

Selanjutnya nilai B dan E disubstitusikan ke persamaan di atas dan diperoleh

$$\begin{aligned} \left(-\frac{r}{p_2}\right) - p_1\left(\frac{rT_u}{p_3T_i}\right)\left(\frac{r}{p_2}\right) - p_2T_u\left(\frac{r}{p_2}\right) + b &= 0 \text{ sehingga} \\ \frac{-p_3rT_i - p_1r^2T_u - p_2p_3rT_uT_i + bp_2p_3T_i}{p_2p_3T_i} &= 0 \end{aligned}$$

$$-p_3 r T_i - p_1 r^2 T_u - p_2 p_3 r T_u T_i + b p_2 p_3 T_i = 0$$

$(p_1 r^2 + p_2 p_3 r T_i) T_u = b p_2 p_3 T_i - p_3 r T_i$ sehingga diperoleh

$$\begin{aligned} T_u &= \frac{b p_2 p_3 T_i - p_3 r T_i}{p_1 r^2 + p_2 p_3 r T_i} \\ &= \frac{(b p_2 - r) p_3 T_i}{r (p_2 p_3 T_i + r p_1)} \end{aligned}$$

Jadi diperoleh nilai T_u adalah $\frac{(b p_2 - r) p_3 T_i}{r (p_2 p_3 T_i + r p_1)}$. Nilai T_u disubstitusikan pada persamaan

(4.2b) sebagai berikut :

$$\frac{dE}{dt} = 0$$

Kemudian Persamaan (4.2b) disubstitusikan ke $\frac{dE}{dt} = 0$ sehingga

$$-\mu E + p_4 E B - p_5 E T_i + \alpha T_i = 0 \text{ atau } E(-\mu + p_4 B - p_5 T_i) + \alpha T_i = 0$$

Selanjutnya nilai E disubstitusikan ke persamaan di atas sehingga diperoleh

$$\begin{aligned} \frac{r T_u}{p_3 T_i} (-\mu + p_4 B - p_5 T_i) + \alpha T_i &= 0 \\ \frac{r \frac{(b p_2 - r) p_3 T_i}{r (p_2 p_3 T_i + r p_1)}}{p_3 T_i} (-\mu + p_4 B - p_5 T_i) + \alpha T_i &= 0 \\ \frac{b p_2 - r}{p_2 p_3 T_i + r p_1} (-\mu + p_4 B - p_5 T_i) + \alpha T_i &= 0 \\ \frac{(-b p_2 \mu + b p_4 p_2 B - b p_2 p_5 T_i) + (r \mu - r p_4 B + r p_5 T_i) + \alpha p_2 p_3 T_i^2 + \alpha r p_1 T_i}{p_2 p_3 T_i + r p_1} &= 0 \end{aligned}$$

Sehingga diperoleh persamaan kuadrat sebagai berikut :

$$\alpha p_2 p_3 T_i^2 + (-b p_2 p_5 + r p_5 + \alpha r p_1) T_i + r \mu - b p_2 \mu - r p_4 \left(\frac{r}{p_2} \right) + b p_4 p_2 \left(\frac{r}{p_2} \right) = 0$$

atau

$$\alpha p_2 p_3 T_i^2 + (-b p_2 p_5 + r p_5 + \alpha r p_1) T_i + r \mu - b p_2 \mu - r p_4 \left(\frac{r}{p_2} \right) + r b p_4 = 0$$

Dengan menggunakan rumus ABC diperoleh

$$T_{i,2} = \frac{-b \pm \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a}$$

$$\begin{aligned} T_{i,2} &= \frac{1}{2 \alpha p_2 p_3} [-\alpha r p_1 - r p_5 + b p_2 p_5 \pm \\ &\quad \sqrt{(-\alpha r p_1 - r p_5 + b p_2 p_5)^2 + 4 \alpha p_3 (b p_2^2 \mu - r b p_2 p_4 + r^2 p_4 - p_2 r \mu)}]. \end{aligned}$$

Ambil $T_i > 0$, misalkan $A = -\alpha r p_1 - r p_5 + b p_2 p_5$ dengan $A > 0$, $B = \sqrt{(-\alpha r p_1 - r p_5 + b p_2 p_5)^2 + 4 \alpha p_3 (b p_2^2 \mu - r b p_2 p_4 + r^2 p_4 - p_2 r \mu)}$ dengan $B >$

$$0, \quad \text{sehingga} \quad \text{diperoleh} \quad T_i = \frac{1}{2\alpha p_2 p_3} \left[-\alpha r p_1 - r p_5 + b p_2 p_5 + \sqrt{(-\alpha r p_1 - r p_5 + b p_2 p_5)^2 + 4\alpha p_3 (b p_2^2 \mu - r b p_2 p_4 + r^2 p_4 - p_2 r \mu)} \right].$$

Jadi titik setimbang pada saat ada kanker adalah

$$B^* = \frac{r}{p_2} > 0$$

$$E^* = \frac{r T_u}{p_3 T_i} > 0$$

$$T_i^* = \frac{1}{2\alpha p_2 p_3} \left[-\alpha r p_1 - r p_5 + b p_2 p_5 + \sqrt{(-\alpha r p_1 - r p_5 + b p_2 p_5)^2 + 4\alpha p_3 (b p_2^2 \mu - r b p_2 p_4 + r^2 p_4 - p_2 r \mu)} \right] > 0$$

$$T_u^* = \frac{(b p_2 - r) p_3 T_i}{r (p_2 p_3 T_i + r p_1)} > 0$$

Dari hasil di atas diperoleh tiga titik setimbang adalah $P_0(0,0,0,0)$, $P_1(b, 0, 0, 0)$ dan $P_2\left(\frac{r}{p_2}, \frac{r T_u}{p_3 T_i}, \frac{1}{2\alpha p_2 p_3} \left[-\alpha r p_1 - r p_5 + b p_2 p_5 + \sqrt{(-\alpha r p_1 - r p_5 + b p_2 p_5)^2 + 4\alpha p_3 (b p_2^2 \mu - r b p_2 p_4 + r^2 p_4 - p_2 r \mu)} \right], \frac{(b p_2 - r) p_3 T_i}{r (p_2 p_3 T_i + r p_1)}\right)$.

Pada subbab 4.3, ditunjukkan linearisasi dari sistem tak linear menjadi sistem linear.

4.3 Linearisasi Sistem

Setelah menentukan titik setimbang model, selanjutnya ditentukan kestabilan setiap titik setimbang dari model linear. Model (4.2a) sampai (4.2d) memuat persamaan diferensial tak linear. Untuk mendapatkan persamaan karakteristik dari sistem tersebut maka sistem Persamaan (4.2a) sampai (4.2d) harus dilinearkan dengan deret Taylor di sekitar titik setimbang (B^*, E^*, T_i^*, T_u^*) . Persamaan (4.2) dapat ditulis dalam bentuk sebagai berikut :

$$\begin{pmatrix} \dot{B} \\ \dot{E} \\ \dot{T}_i \\ \dot{T}_u \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -B - p_1EB - p_2BT_u + b \\ -\mu E + p_4EB - p_5ET_i + \alpha T_i \\ -p_3ET_i + p_2BT_u \\ -p_2BT_u + rT_u \end{pmatrix} \quad (4.3)$$

Misal didefinisikan $f_0(B, E, T_i, T_u)$, $g_0(B, E, T_i, T_u)$, $h_0(B, E, T_i, T_u)$ dan $i_0(B, E, T_i, T_u)$ sebagai berikut :

$$\begin{pmatrix} f_0(B, E, T_i, T_u) \\ g_0(B, E, T_i, T_u) \\ h_0(B, E, T_i, T_u) \\ i_0(B, E, T_i, T_u) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -B - p_1EB - p_2BT_u + b \\ -\mu E + p_4EB - p_5ET_i + \alpha T_i \\ -p_3ET_i + p_2BT_u \\ -p_2BT_u + rT_u \end{pmatrix} \quad (4.4)$$

Selanjutnya akan dilakukan linearisasi persamaan (4.2a) sampai (4.2d). Misalkan

$$v(t) = B - B^*$$

$$w(t) = E - E^*$$

$$x(t) = T_i - T_i^*$$

$$y(t) = T_u - T_u^*$$

Sehingga didapat deret Taylor dari f_0, g_0, h_0 dan i_0 di sekitar titik setimbang (B^*, E^*, T_i^*, T_u^*) sebagai berikut :

Untuk $f_0(B, E, T_i, T_u)$ diperoleh

$$\begin{aligned} f_0(B, E, T_i, T_u) &= f_0(B^*, E^*, T_i^*, T_u^*) + \frac{\partial f_0(B^*, E^*, T_i^*, T_u^*)}{\partial B} (B - B^*) + \\ &\quad \frac{\partial f_0(B^*, E^*, T_i^*, T_u^*)}{\partial E} (E - E^*) + \frac{\partial f_0(B^*, E^*, T_i^*, T_u^*)}{\partial T_i} (T_i - T_i^*) + \\ &\quad \frac{\partial f_0(B^*, E^*, T_i^*, T_u^*)}{\partial T_u} (T_u - T_u^*) + R_{f_0} \\ &= f_0(B^*, E^*, T_i^*, T_u^*) + (-1 - p_1E^* - p_2T_u^*)v(t) + (-p_1B^*)w(t) + \\ &\quad 0x(t) + (-p_2B^*)y(t) + R_{f_0} \end{aligned}$$

Untuk $g_0(B, E, T_i, T_u)$ diperoleh

$$\begin{aligned} g_0(B, E, T_i, T_u) &= g_0(B^*, E^*, T_i^*, T_u^*) + \frac{\partial g_0(B^*, E^*, T_i^*, T_u^*)}{\partial B} (B - B^*) + \\ &\quad \frac{\partial g_0(B^*, E^*, T_i^*, T_u^*)}{\partial E} (E - E^*) + \frac{\partial g_0(B^*, E^*, T_i^*, T_u^*)}{\partial T_i} (T_i - T_i^*) + \\ &\quad \frac{\partial g_0(B^*, E^*, T_i^*, T_u^*)}{\partial T_u} (T_u - T_u^*) + R_{g_0} \\ &= g_0(B^*, E^*, T_i^*, T_u^*) + (p_4E^*)v(t) + (-\mu + p_4B^* - p_5T_i^*)w(t) + \\ &\quad (-p_5E^* + \alpha)x(t) + 0y(t) + R_{g_0} \end{aligned}$$

Untuk $h_0(B, E, T_i, T_u)$ diperoleh

$$\begin{aligned}
h_0(B, E, T_i, T_u) &= h_0(B^*, E^*, T_i^*, T_u^*) + \frac{\partial h_0(B^*, E^*, T_i^*, T_u^*)}{\partial B} (B - B^*) + \\
&\quad \frac{\partial h_0(B^*, E^*, T_i^*, T_u^*)}{\partial E} (E - E^*) + \frac{\partial h_0(B^*, E^*, T_i^*, T_u^*)}{\partial T_i} (T_i - T_i^*) + \\
&\quad \frac{\partial h_0(B^*, E^*, T_i^*, T_u^*)}{\partial T_u} (T_u - T_u^*) + R_{h_0} \\
&= h_0(B^*, E^*, T_i^*, T_u^*) + (p_2 T_u^*)v(t) + (-p_3 T_i^*)w(t) + \\
&\quad (-p_3 E^*)x(t) + (p_2 B^*)y(t) + R_{h_0}
\end{aligned}$$

Untuk $i_0(B, E, T_i, T_u)$ diperoleh

$$\begin{aligned}
i_0(B, E, T_i, T_u) &= i_0(B^*, E^*, T_i^*, T_u^*) + \frac{\partial i_0(B^*, E^*, T_i^*, T_u^*)}{\partial B} (B - B^*) + \\
&\quad \frac{\partial i_0(B^*, E^*, T_i^*, T_u^*)}{\partial E} (E - E^*) + \frac{\partial i_0(B^*, E^*, T_i^*, T_u^*)}{\partial T_i} (T_i - T_i^*) + \\
&\quad \frac{\partial i_0(B^*, E^*, T_i^*, T_u^*)}{\partial T_u} (T_u - T_u^*) + R_{i_0} \\
&= i_0(B^*, E^*, T_i^*, T_u^*) + (-p_2 T_u^*)v(t) + 0w(t) + 0x(t) + \\
&\quad (-p_2 B^* + r)y(t) + R_{i_0}
\end{aligned}$$

Karena $R_{f_0}, R_{g_0}, R_{h_0}$ dan R_{i_0} mendekati nol maka dapat diabaikan sehingga diperoleh

$$\begin{aligned}
\dot{v}(t) &= f_0(B^*, E^*, T_i^*, T_u^*) + (-1 - p_1 E^* - p_2 T_u^*)v(t) + (-p_1 B^*)w(t) + 0x(t) + \\
&\quad (-p_2 B^*)y(t)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\dot{w}(t) &= g_0(B^*, E^*, T_i^*, T_u^*) + (p_4 E^*)v(t) + (-\mu + p_4 B^* - p_5 T_i^*)w(t) + (-p_5 E^* + \\
&\quad \alpha)x(t) + 0y(t)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\dot{x}(t) &= h_0(B^*, E^*, T_i^*, T_u^*) + (p_2 T_u^*)v(t) + (-p_3 T_i^*)w(t) + (-p_3 E^*)x(t) + \\
&\quad (p_2 B^*)y(t)
\end{aligned}$$

$$\dot{y}(t) = i_0(B^*, E^*, T_i^*, T_u^*) + (-p_2 T_u^*)v(t) + 0w(t) + 0x(t) + (-p_2 B^* + r)y(t)$$

(B^*, E^*, T_i^*, T_u^*) adalah titik setimbang Persamaan (4.2a) sampai (4.2d) maka

$$f_0(B^*, E^*, T_i^*, T_u^*) = g_0(B^*, E^*, T_i^*, T_u^*) = h_0(B^*, E^*, T_i^*, T_u^*) =$$

$$i_0(B^*, E^*, T_i^*, T_u^*) = 0, \text{ diperoleh sebagai berikut :}$$

$$\dot{v}(t) = (-1 - p_1 E^* - p_2 T_u^*)v(t) + (-p_1 B^*)w(t) + 0x(t) + (-p_2 B^*)y(t) \quad (4.5a)$$

$$\dot{w}(t) = (p_4 E^*)v(t) + (-\mu + p_4 B^* - p_5 T_i^*)w(t) + (-p_5 E^* + \alpha)x(t) \quad (4.5b)$$

$$\dot{x}(t) = (p_2 T_u^*)v(t) + (-p_3 T_i^*)w(t) + (-p_3 E^*)x(t) + (p_2 B^*)y(t) \quad (4.5c)$$

$$\dot{y}(t) = (-p_2 T_u^*)v(t) + 0w(t) + 0x(t) + (-p_2 B^* + r)y(t) \quad (4.5d)$$

Misalkan penyelesaian Persamaan (4.5a) sampai (4.5d) adalah

$$v(t) = ae^{st} \quad (4.6a)$$

$$w(t) = be^{st} \quad (4.6b)$$

$$x(t) = ce^{st} \quad (4.6c)$$

$$y(t) = de^{st} \quad (4.6d)$$

Substitusikan Persamaan (4.6a) sampai (4.6d) ke persamaan (4.5a) sampai (4.5d) sehingga diperoleh

$$ase^{st} = (-1 - p_1E^* - p_2T_u^*)ae^{st} + (-p_1B^*)be^{st} + 0ce^{st} + (-p_2B^*)de^{st} \quad (4.7a)$$

$$bse^{st} = (p_4E^*)ae^{st} + (-\mu + p_4B^* - p_5T_i^*)be^{st} + (-p_5E^* + \alpha)ce^{st} \quad (4.7b)$$

$$cse^{st} = (p_2T_u^*)ae^{st} + (-p_3T_i^*)be^{st} + (-p_3E^*)ce^{st} + (p_2B^*)de^{st} \quad (4.7c)$$

$$dse^{st} = (-p_2T_u^*)ae^{st} + 0be^{st} + 0ce^{st} + (-p_2B^* + r)de^{st} \quad (4.7d)$$

Persamaan (4.7a) sampai (4.7d) dibagi dengan e^{st} sehingga menjadi

$$as = (-1 - p_1E^* - p_2T_u^*)a + (-p_1B^*)b + 0c + (-p_2B^*)d \quad (4.8a)$$

$$bs = (p_4E^*)a + (-\mu + p_4B^* - p_5T_i^*)b + (-p_5E^* + \alpha)c + 0d \quad (4.8b)$$

$$cs = (p_2T_u^*)a + (-p_3T_i^*)b + (-p_3E^*)c + (p_2B^*)d \quad (4.8c)$$

$$ds = (-p_2T_u^*)a + 0b + 0c + (-p_2B^* + r)d \quad (4.8d)$$

Persamaan (4.8a) sampai (4.8d) dapat ditulis dalam bentuk sebagai berikut :

$$\begin{bmatrix} as \\ bs \\ cs \\ ds \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -1 - p_1E^* - p_2T_u^* & -p_1B^* & 0 & -p_2B^* \\ p_4E^* & -\mu + p_4B^* - p_5T_i^* & -p_5E^* + \alpha & 0 \\ p_2T_u^* & -p_3T_i^* & -p_3E^* & p_2B^* \\ -p_2T_u^* & 0 & 0 & -p_2B^* + r \end{bmatrix} \begin{bmatrix} a \\ b \\ c \\ d \end{bmatrix} \quad (4.9)$$

Selanjutnya untuk menentukan kestabilan dipersekitaran titik setimbang, maka akan dicari persamaan karakteristik dari sistem Persamaan (4.2a) sampai (4.2d) sebagai berikut :

$$\det \left(\begin{bmatrix} -1 - p_1E^* - p_2T_u^* & -p_1B^* & 0 & -p_2B^* \\ p_4E^* & -\mu + p_4B^* - p_5T_i^* & -p_5E^* + \alpha & 0 \\ p_2T_u^* & -p_3T_i^* & -p_3E^* & p_2B^* \\ -p_2T_u^* & 0 & 0 & -p_2B^* + r \end{bmatrix} - s \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \right) = 0$$

$$\det \left(\begin{bmatrix} -1 - p_1 E^* - p_2 T_u^* & -p_1 B^* & 0 & -p_2 B^* \\ p_4 E^* & -\mu + p_4 B^* - p_5 T_i^* & -p_5 E^* + \alpha & 0 \\ p_2 T_u^* & -p_3 T_i^* & -p_3 E^* & p_2 B^* \\ -p_2 T_u^* & 0 & 0 & -p_2 B^* + r \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} s & 0 & 0 & 0 \\ 0 & s & 0 & 0 \\ 0 & 0 & s & 0 \\ 0 & 0 & 0 & s \end{bmatrix} \right) = 0$$

Sehingga diperoleh persamaan karakteristik di persekitaran titik setimbang adalah

$$\det \begin{bmatrix} (-1 - p_1 E^* - p_2 T_u^*) - s & -p_1 B^* & 0 & -p_2 B^* \\ p_4 E^* & (-\mu + p_4 B^* - p_5 T_i^*) - s & -p_5 E^* + \alpha & 0 \\ p_2 T_u^* & -p_3 T_i^* & (-p_3 E^*) - s & p_2 B^* \\ -p_2 T_u^* & 0 & 0 & (-p_2 B^* + r) - s \end{bmatrix} = 0$$

Pada subbab 4.4, menjelaskan analisis kestabilan dari model kesetimbangan non negatif.

4.4 Analisis Kestabilan

Sistem dipersekitaran titik setimbang dikatakan stabil atau tidak stabil dapat dilihat dari tanda bagian real pada nilai karakteristiknya. Jika bagian real dari nilai karakteristik bertanda negatif atau tak positif maka dipersekitaran titik setimbang dikatakan stabil, tetapi jika bagian real dari nilai karakteristik bertanda positif maka dipersekitaran titik setimbang dikatakan tidak stabil.

4.4.1 Kestabilan dipersekitaran Titik Setimbang $P_0(0,0,0,0)$

Dalam sub bab ini akan dianalisis sifat kestabilan lokal dipersekitaran titik setimbang P_0 dari Sistem (4.2a) sampai (4.2d). Diketahui titik setimbang pada saat tidak ada kanker adalah $P_0(0,0,0,0)$ sehingga dari Persamaan (4.2a) sampai (4.2d) diperoleh persamaan karakteristik sebagai berikut :

$$\det \begin{bmatrix} (-1 - p_1 E^* - p_2 T_u^*) - s & -p_1 B^* & 0 & -p_2 B^* \\ p_4 E^* & (-\mu + p_4 B^* - p_5 T_i^*) - s & -p_5 E^* + \alpha & 0 \\ p_2 T_u^* & -p_3 T_i^* & (-p_3 E^*) - s & p_2 B^* \\ -p_2 T_u^* & 0 & 0 & (-p_2 B^* + r) - s \end{bmatrix} = 0$$

$$\det \begin{bmatrix} -1 - s & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\mu - s & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 - s & 0 \\ 0 & 0 & 0 & r - s \end{bmatrix} = 0$$

Sehingga diperoleh

$$(-1 - s_1)(-\mu - s_2)(-s_3)(r - s_4) = 0$$

dan akar-akar karakteristiknya adalah

$$1. \quad s_1 = -1$$

$$2. \quad s_2 = -\mu$$

Jadi $s_2 = -\mu < 0$, dimana μ adalah rate kematian dari sel efektor lebih kecil dari nol.

$$3. \quad s_3 = 0$$

$$4. \quad s_4 = r$$

Jadi $s_4 = r > 0$, dimana r adalah rate pertumbuhan alami sel kanker yang lebih besar dari nol. Pertumbuhan alami sel kanker besar sehingga sel kanker tidak dapat dimusnahkan.

Jika nilai karakteristik $s_1 = -1 < 0$, $s_2 = -\mu < 0$, $s_3 = 0$, $s_4 = r > 0$ maka merujuk pada Tabel 2.1 bahwa sistem dipersekitaran titik setimbang $P_0(0,0,0,0)$ adalah tidak stabil.

4.4.2 Kestabilan dipersekitaran Titik Setimbang $P_1(b, 0,0,0)$

Dalam sub bab ini akan dianalisis sifat kestabilan lokal dipersekitaran titik setimbang P_1 dari Sistem (4.2a) sampai (4.2d). Diketahui titik setimbang pada saat tidak ada kanker adalah $P_1(b, 0,0,0)$ sehingga dari Persamaan (4.2a) sampai (4.2d) diperoleh persamaan karakteristik sebagai berikut :

$$\det \begin{bmatrix} (-1 - p_1E^* - p_2T_u^*) - s & -p_1B^* & 0 & -p_2B^* \\ p_4E^* & (-\mu + p_4B^* - p_5T_i^*) - s & -p_5E^* + \alpha & 0 \\ p_2T_u^* & -p_3T_i^* & (-p_3E^*) - s & p_2B^* \\ -p_2T_u^* & 0 & 0 & (-p_2B^* + r) - s \end{bmatrix} = 0$$

$$\det \begin{bmatrix} -1 - s & -p_1b & 0 & -p_2b \\ 0 & (-\mu + p_4b) - s & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 - s & p_2b \\ 0 & 0 & 0 & (-p_2b + r) - s \end{bmatrix} = 0$$

Sehingga diperoleh

$$(-1 - s_1)((-\mu + p_4b) - s_2)(-s_3)((-p_2b + r) - s_4) = 0$$

dan akar-akar karakteristiknya adalah

$$1. \quad s_1 = -1$$

$$2. \quad s_2 = -\mu + p_4b$$

Ada tiga kemungkinan nilai dari s_2 sebagai berikut :

- a. Jika $s_2 < 0$, maka $-\mu + p_4b < 0$

$$-\mu < -p_4b$$

Jadi diperoleh $\mu > p_4b$ yang menyatakan bahwa *rate* kematian sel efektor lebih besar dari *rate* aktivasi respon kekebalan tubuh dan jumlah konsentrasi yang efektif dari BCG sehingga pada saat $s_2 < 0$ tidak dapat memusnahkan sel kanker.

- b. Jika $s_2 > 0$, maka $-\mu + p_4b > 0$

$$-\mu > -p_4b$$

Jadi diperoleh $\mu < p_4b$ yang menyatakan bahwa *rate* kematian sel efektor lebih kecil dari *rate* aktivasi respon kekebalan tubuh dan jumlah konsentrasi yang efektif dari BCG sehingga pada saat $s_2 > 0$ dapat memusnahkan sel kanker.

- c. Jika $s_2 = 0$, maka $-\mu + p_4b = 0$

$$\mu = p_4b$$

Jadi diperoleh $\mu = p_4b$ yang menyatakan bahwa *rate* kematian sel efektor sama dengan *rate* aktivasi respon kekebalan tubuh dan jumlah konsentrasi yang efektif dari BCG.

3. $s_3 = 0$

4. $s_4 = -p_2b + r$

Ada tiga kemungkinan nilai dari s_4 sebagai berikut.

- a. Jika $s_4 < 0$, maka $-p_2b + r < 0$

Jadi diperoleh $r < p_2b$ yang menyatakan bahwa *rate* dari pertumbuhan alami sel kanker lebih kecil dari *rate* infeksi BCG oleh sel efektor dan jumlah konsentrasi yang efektif dari BCG sehingga pada saat $s_4 < 0$ dapat memusnahkan sel kanker.

- b. Jika $s_4 > 0$, maka $-p_2b + r > 0$

Jadi diperoleh $r > p_2b$ yang menyatakan bahwa *rate* dari pertumbuhan alami sel kanker lebih besar dari *rate* infeksi BCG oleh sel efektor dan jumlah konsentrasi yang efektif dari BCG sehingga pada saat $s_4 > 0$ tidak dapat memusnahkan sel kanker.

c. Jika $s_4 = 0$, maka $r = p_2b$

Jadi diperoleh $r = p_2b$ yang menyatakan bahwa *rate* dari pertumbuhan alami sel kanker sama dengan *rate* infeksi BCG oleh sel efektor dan jumlah konsentrasi yang efektif dari BCG.

Jadi nilai karakteristiknya adalah $s_1 = -1 < 0$, $s_2 = -\mu + p_4b > 0$, $s_3 = 0$, $s_4 = -p_2b + r < 0$ maka merujuk Tabel 2.1 bahwa sistem dipersekitaran titik setimbang P_1 adalah tidak stabil.

4.4.3 Kestabilan dipersekitaran Titik Setimbang $P_2(B^*, E^*, T_i^*, T_u^*)$

Pada sub bab ini akan dibahas mengenai sifat kestabilan lokal dipersekitaran titik setimbang P_2 dari Sistem (4.2a) sampai (4.2d). Diketahui titik setimbang ada kanker

$$P_2(B^*, E^*, T_i^*, T_u^*) \text{ dengan } B^* = \frac{r}{p_2}, \quad E^* = \frac{rT_u}{p_3T_i}, \quad T_i^* = \frac{(bp_2-r)p_3T_i}{r(p_2p_3T_i+rp_1)}, \quad T_u^* =$$

$$\frac{1}{2\alpha p_2 p_3} [-\alpha r p_1 - r p_5 + b p_2 p_5 +$$

$\sqrt{(-\alpha r p_1 - r p_5 + b p_2 p_5)^2 + 4\alpha p_3 (b p_2^2 \mu - r b p_2 p_4 + r^2 p_4 - p_2 r \mu)}]$ sehingga dari persamaan (4.2a) sampai (4.2d) diperoleh persamaan karakteristik sebagai berikut :

$$\det \begin{bmatrix} (-1 - p_1 E^* - p_2 T_u^*) - s & -p_1 B^* & 0 & -p_2 B^* \\ p_4 E^* & (-\mu + p_4 B^* - p_5 T_i^*) - s & -p_5 E^* + \alpha & 0 \\ p_2 T_u^* & -p_3 T_i^* & (-p_3 E^*) - s & p_2 B^* \\ -p_2 T_u^* & 0 & 0 & (-p_2 B^* + r) - s \end{bmatrix} = 0$$

Untuk mencari akar-akar persamaan karakteristik dari $P_2(B^*, E^*, T_u^*, T_i^*)$ dapat dicari menggunakan matriks *adjoint*.

Misalkan

$$\begin{aligned} A &= -1 - p_1 E^* - p_2 T_u^* \\ &= -1 - p_1 \left(\frac{rT_u}{p_3T_i} \right) - p_2 T_u^* \end{aligned}$$

A dipengaruhi oleh parameter p_1 adalah *rate* BCG dibunuh oleh APC, p_2 adalah *rate* infeksi dari sel kanker oleh BCG, p_3 adalah *rate* pemusnahan sel kanker yang terinfeksi BCG oleh sel efektor dan r adalah pertumbuhan alami dari sel kanker.

$$\begin{aligned} B &= -p_1 B^* \\ &= -p_1 \left(\frac{r}{p_2} \right) \end{aligned}$$

B dipengaruhi oleh parameter p_1 adalah *rate* BCG dibunuh oleh APC, p_2 adalah *rate* infeksi dari sel kanker oleh BCG, dan r adalah pertumbuhan alami dari sel kanker.

$$\begin{aligned}
C &= -p_2 B^* \\
&= -p_2 \left(\frac{r}{p_2} \right) \\
&= -r
\end{aligned}$$

C dipengaruhi oleh parameter r adalah pertumbuhan alami dari sel kanker.

$$\begin{aligned}
D &= p_4 E^* \\
&= p_4 \left(\frac{r T_u}{p_3 T_i} \right)
\end{aligned}$$

D dipengaruhi oleh parameter p_3 adalah *rate* pemusnahan sel kanker yang terinfeksi BCG oleh sel efektor, p_4 adalah *rate* aktivasi respon kekebalan tubuh dan r adalah pertumbuhan alami dari sel kanker.

$$\begin{aligned}
E &= -\mu + p_4 B^* - p_5 T_i^* \\
&= -\mu + p_4 \left(\frac{r}{p_2} \right) - p_5 \left(\frac{(b p_2 - r) p_3 T_i}{r(p_2 p_3 T_i + r p_1)} \right)
\end{aligned}$$

E dipengaruhi oleh p_1 adalah *rate* BCG dibunuh oleh APC, p_2 adalah *rate* infeksi dari sel kanker oleh BCG, p_3 adalah *rate* pemusnahan sel kanker yang terinfeksi BCG oleh sel efektor, p_4 adalah *rate* aktivasi respon kekebalan tubuh, p_5 adalah *rate* penonaktifan sel efektor setelah mengikat sel kanker yang terinfeksi BCG, μ adalah *rate* kematian sel efektor, dan r adalah pertumbuhan alami dari sel kanker.

$$\begin{aligned}
F &= -p_5 E^* + \alpha \\
&= -p_5 \left(\frac{r T_u}{p_3 T_i} \right) + \alpha
\end{aligned}$$

F dipengaruhi oleh parameter p_3 adalah *rate* pemusnahan sel kanker yang terinfeksi BCG oleh sel efektor, p_5 adalah *rate* penonaktifan sel efektor setelah mengikat sel kanker yang terinfeksi BCG, α adalah *rate* rangsangan sel efektor pada sel kanker yang telah terinfeksi, dan r adalah pertumbuhan alami dari sel kanker.

$$G = p_2 T_u^*$$

G dipengaruhi oleh parameter p_2 adalah *rate* infeksi dari sel kanker oleh BCG.

$$\begin{aligned}
H &= -p_3 T_i^* \\
&= -p_3 \left(\frac{(b p_2 - r) p_3 T_i}{r(p_2 p_3 T_i + r p_1)} \right)
\end{aligned}$$

H dipengaruhi oleh parameter p_1 adalah *rate* BCG dibunuh oleh APC, p_2 adalah *rate* infeksi dari sel kanker oleh BCG, p_3 adalah *rate* pemusnahan sel kanker yang terinfeksi BCG oleh sel efektor, dan r adalah pertumbuhan alami dari sel kanker.

$$I = -p_3 E^*$$

$$\begin{aligned}
&= -p_3 \left(\frac{rT_u}{p_3 T_i} \right) \\
&= -\frac{rT_u}{T_i}
\end{aligned}$$

I dipengaruhi oleh parameter r adalah pertumbuhan alami dari sel kanker.

$$\begin{aligned}
J &= p_2 B^* \\
&= p_2 \left(\frac{r}{p_2} \right) \\
&= r
\end{aligned}$$

J dipengaruhi oleh parameter r adalah pertumbuhan alami dari sel kanker.

$$K = -p_2 T_u^*$$

K dipengaruhi oleh parameter p_2 adalah *rate* infeksi dari sel kanker oleh BCG.

$$\begin{aligned}
L &= -p_2 B^* + r \\
&= -p_2 \left(\frac{r}{p_2} \right) + r \\
&= -r + r = 0
\end{aligned}$$

Sehingga diperoleh matriks *adjoint* sebagai berikut :

$$\begin{bmatrix} A-s & B & 0 & C \\ D & E-s & F & 0 \\ G & H & I-s & J \\ K & 0 & 0 & L \end{bmatrix} = 0$$

$$(A-s) \begin{bmatrix} (E-s) & F & 0 \\ H & (I-s) & J \\ 0 & 0 & (L-s) \end{bmatrix} - B \begin{bmatrix} D & F & 0 \\ G & (I-s) & J \\ K & 0 & (L-s) \end{bmatrix} + 0 - C \begin{bmatrix} D & (E-s) & F \\ G & H & (I-s) \\ K & 0 & 0 \end{bmatrix} = 0$$

Langkah 1.

Untuk mencari $(A-s) \begin{bmatrix} (E-s) & F & 0 \\ H & (I-s) & J \\ 0 & 0 & (L-s) \end{bmatrix}$ sehingga diperoleh

$$(A-s) \left((E-s) \begin{bmatrix} (I-s) & J \\ 0 & (L-s) \end{bmatrix} - F \begin{bmatrix} H & J \\ 0 & (L-s) \end{bmatrix} + 0 \right) = 0$$

$$(A-s)((E-s)((I-s)(L-s)-0) - F[H(L-s)-0]) = 0$$

$$(A-s)(EIL - EIs - ELs - Es^2 - ILs + Is^2 + Ls^2 + s^3 - FHL + FHS) = 0$$

$$AEIL - AEIs - AELs - AEs^2 - AILs + AIs^2 + ALs^2 + As^3 - AFHL + AFHS - EILs$$

$$+ EIs^2 + ELs^2 + Es^3 + ILs^2 - Is^3 - Ls^3 - s^4 + FHLs - FHS^2 = 0$$

Jadi diperoleh

$$-s^4 + As^3 + Es^3 - Is^3 - Ls^3 + Als^2 + ALs^2 + Eis^2 + ELs^2 + ILs^2 - AEs^2 - FHS^2 \\ + AFHs + FHLs - AEIs - AELs - AILs - EILs + AEIL - AFHL = 0$$

Langkah 2.

Untuk mencari $B \begin{bmatrix} D & F & 0 \\ G & (I-s) & J \\ K & 0 & (L-s) \end{bmatrix}$ sehingga diperoleh

$$B \left(D \begin{bmatrix} (I-s) & J \\ 0 & (L-s) \end{bmatrix} - F \begin{bmatrix} G & J \\ K & (L-s) \end{bmatrix} + 0 \right) = 0 \\ B(D[(I-s)(L-s) - 0] - F[G(L-s) - KJ] + 0) = 0 \\ B(DIL - DIIs - DLIIs - FGL + FGs + FKJ) = 0$$

Jadi diperoleh

$$BFGs - BDIIs - BDLIs + BFKJ + BDIL - BFGL = 0$$

Langkah 3.

Untuk mencari $C \begin{bmatrix} D & (E-s) & F \\ G & H & (I-s) \\ K & 0 & 0 \end{bmatrix}$ sehingga diperoleh

$$C \left(D \begin{bmatrix} H & (I-s) \\ 0 & 0 \end{bmatrix} - (E-s) \begin{bmatrix} G & (I-s) \\ K & 0 \end{bmatrix} + F \begin{bmatrix} G & H \\ K & 0 \end{bmatrix} \right) = 0 \\ C(D[0-0] - (E-s)[0 - K(I-s)] + F[0 - HK]) = 0 \\ C(EKI - EKs - KIs + Ks^2 - FKH) = 0$$

Jadi diperoleh

$$CKs^2 - CEKs - CKIs + CEKI - CFKH = 0$$

Dari hasil di atas diperoleh sebagai berikut :

$$\left(-s^4 + As^3 + Es^3 - Is^3 - Ls^3 + Als^2 + ALs^2 + Eis^2 + ELs^2 + ILs^2 - AEs^2 - EHS^2 \right) \\ + AEHs + EHLs - AEIs - AELs - AILs - EILs + AEIL - AEHL \\ - (BFGs - BDIIs - BDLIs + BFKJ + BDIL - BFGL) \\ - (CKs^2 - CEKs - CKIs + CEKI - CFKH) = 0$$

Sehingga dapat ditulis juga sebagai berikut :

$$-s^4 + As^3 + Es^3 - Is^3 - Ls^3 + Als^2 + ALs^2 + Eis^2 + ELs^2 + ILs^2 - AEs^2 - FHS^2 \\ - CKs^2 + AFHs + FHLs + BDIIs + BDLIs + CEKs + CKIs - AEIs - AELs - AILs \\ - EILs - BFGs + AEIL + BFGL + CFKH - AFHL - BFKJ - BDIL - CEKI = 0.$$

Jadi diperoleh

$$-s^4 + (A + E - I - L)s^3 + (AI + AL + EI + EL + IL - AE - FH - CK)s^2 + (AFH + FHL + BDI + BDL + CEK + CKI - AEI - AEL - AIL - EIL - BFG)s + (AEIL + BFGL + CFKH - AFHL - BFKJ - BDIL - CEKI) = 0.$$

Misalkan

$$p = 1$$

$$q = A + E - I - L$$

$$r = AI + AL + EI + IL - AE - FH - CK$$

$$t = AFH + FHL + BDI + BDL + CEK + CKI - AEI - AEL - AIL - EIL - BFG$$

$$u = AEIL + BFGL + CFKH - AFHL - BFKJ - BDIL - CEKI$$

Dari pemisalan di atas dapat diperoleh persamaan sebagai berikut :

$$-ps^4 + qs^3 + rs^2 + ts + u = 0$$

Dengan menggunakan cara Horner maka diperoleh akar-akar persamaan karakteristiknya.

1. Untuk mencari nilai akar karakteristik s_1 diperoleh

$-p$	q	r	t	u	
	$-q - (r + u + t)$	$-r - (u + t)$	$-u - t$	$-u$	+
$-p$	$-r - (u + t)$	$-u - t$	$-u$	0	

Sehingga diperoleh

$$\begin{aligned}
 -ps_1 &= -q - (r + u + t) \\
 s_1 &= \frac{-q - (r + u + t)}{-p} \\
 &= \frac{-(q + r + u + t)}{-1} \\
 &= q + r + u + t
 \end{aligned}$$

Jadi diperoleh nilai s_1 adalah $q + r + u + t$.

2. Untuk mencari akar karakteristik s_2 diperoleh

$-p$	$-r - (u + t)$	$-u - t$	$-u$	
	$r + 3u + 2t$	$2u + t$	u	+
$-p$	$2u + t$	u	0	

Sehingga diperoleh

$$\begin{aligned}
 -ps_2 &= r + 3u + 2t \\
 s_2 &= \frac{r+3u+2t}{-p} \\
 &= \frac{r+3u+2t}{-1} \\
 &= -r - 3u - 2t
 \end{aligned}$$

Jadi diperoleh nilai s_2 adalah $-r - 3u - 2t$.

3. Untuk mencari akar karakteristik s_3 diperoleh

$$\begin{array}{rcl}
 -p & 2u + t & u \\
 & -3u - t & -u \quad + \\
 \hline
 -p & -u & 0
 \end{array}$$

Sehingga diperoleh

$$\begin{aligned}
 -ps_3 &= -3u - t \\
 s_3 &= \frac{-3u-t}{-p} \\
 &= \frac{-(3u+t)}{-1} \\
 &= 3u + t
 \end{aligned}$$

Jadi diperoleh nilai s_3 adalah $3u + t$.

4. Untuk mencari akar karakteristik s_4 diperoleh

$$\begin{array}{rcl}
 -p & -u & \\
 & u & + \\
 \hline
 -p & 0 &
 \end{array}$$

Sehingga diperoleh

$$\begin{aligned}
 -ps_4 &= u \\
 s_4 &= \frac{u}{-p} \\
 &= \frac{u}{-1} \\
 &= -u
 \end{aligned}$$

Jadi diperoleh nilai s_4 adalah $-u$.

Dari hasil di atas diperoleh nilai karakteristik $s_1 = q + r + u + t > 0$, $s_2 = -r - 3u - 2t < 0$, $s_3 = 3u + t > 0$, $s_4 = -u < 0$ maka merujuk pada Tabel 2.1 bahwa sistem dipersekitaran titik setimbang P_2 adalah tidak stabil.

Pada subbab 4.5, dianalisis kemungkinan terjadinya bifurkasi dipersekitaran titik setimbang $P_1(b, 0, 0, 0)$ pada perilaku dinamik sistem imunoterapi BCG dalam kanker kandung kemih *superficial*.

4.5 Analisis Bifurkasi

Telah diperoleh hasil bahwa dipersekitaran titik setimbang $P_1(b, 0, 0, 0)$ tidak stabil. Perubahan sifat kestabilan dari kondisi tidak stabil menjadi stabil disebut bifurkasi. Selanjutnya akan diselidiki bahwa kemungkinan terjadinya bifurkasi.

4.5.1 Transformasi dan Linearisasi Sistem

Untuk melihat kemungkinan terjadi bifurkasi pada Persamaan (4.2a) sampai (4.2d) perlu dilakukan transformasi pada persamaan tersebut untuk mendapatkan bentuk sistem yang lebih sederhana.

Misalkan.

$$w = B - B^*$$

$$x = E - E^*$$

$$y = T_i - T_i^*$$

$$z = T_u - T_u^*$$

Dengan $B^* = b, E^* = 0, T_i^* = 0$ dan $T_u^* = 0$. Substitusikan bentuk w, x, y dan z ke Persamaan (4.2a) sampai (4.2d) sehingga diperoleh persamaan baru, sebagai berikut :

$$\dot{w} = w + B^*(-1 - p_1x - p_2z) + b \quad (4.10a)$$

$$\dot{x} = -\mu x + p_4x(w + B^*) - p_5xy + \alpha y \quad (4.10b)$$

$$\dot{y} = -p_3xy + p_2z(w + B^*) \quad (4.10c)$$

$$\dot{z} = -p_2z(w + B^*) + rz \quad (4.10d)$$

Substitusikan $B^* = b$ ke Persamaan (4.10a) sampai (4.10d) sehingga diperoleh sebagai berikut :

$$\dot{w} = -w - p_1wx - p_1bx - p_2wz - p_2bz \quad (4.11a)$$

$$\dot{x} = -\mu x + p_4wx + p_4bx - p_5xy + \alpha y \quad (4.11b)$$

$$\dot{y} = -p_3xy + p_2wz + p_2bz \quad (4.11c)$$

$$\dot{z} = -p_2wz - p_2bz + rz \quad (4.11d)$$

Persamaan (4.11a) sampai (4.11d) dilinearkan dengan deret Taylor, sehingga dapat ditulis dalam bentuk sebagai berikut :

$$\begin{pmatrix} \dot{w} \\ \dot{x} \\ \dot{y} \\ \dot{z} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -w - p_1wx - p_1bx - p_2wz - p_2bz \\ -\mu x + p_4wx + p_4bx - p_5xy + \alpha y \\ -p_3xy + p_2wz + p_2bz \\ -p_2wz - p_2bz + rz \end{pmatrix} \quad (4.12)$$

Selanjutnya akan dilakukan linearisasi Persamaan (4.11a) sampai (4.11d). Misalkan

$$w(t) = w - w^*$$

$$x(t) = x - x^*$$

$$y(t) = y - y^*$$

$$z(t) = z - z^*$$

Sehingga didapat deret Taylor f_0, g_0, h_0 dan i_0 di sekitar titik setimbang (w^*, x^*, y^*, z^*) sebagai berikut :

Untuk $f_0(B, E, T_i, T_u)$ diperoleh

$$\begin{aligned} f_0(w, x, y, z) &= f_0(w^*, x^*, y^*, z^*) + \frac{\partial f_0(w^*, x^*, y^*, z^*)}{\partial w} (w - w^*) + \frac{\partial f_0(w^*, x^*, y^*, z^*)}{\partial x} (x - x^*) \\ &\quad + \frac{\partial f_0(w^*, x^*, y^*, z^*)}{\partial y} (y - y^*) + \frac{\partial f_0(w^*, x^*, y^*, z^*)}{\partial z} (z - z^*) + R_{f_0} \\ &= f_0(w^*, x^*, y^*, z^*) + (-1 - p_1x^* - p_2z^*)w(t) + (-p_1w^* - p_1b)x(t) \\ &\quad + 0y(t) + (-p_2w^* - p_2b)z(t) + R_{f_0} \end{aligned}$$

Untuk $g_0(B, E, T_i, T_u)$ diperoleh

$$\begin{aligned} g_0(w, x, y, z) &= g_0(w^*, x^*, y^*, z^*) + \frac{\partial g_0(w^*, x^*, y^*, z^*)}{\partial w} (w - w^*) + \frac{\partial g_0(w^*, x^*, y^*, z^*)}{\partial x} (x - x^*) \\ &\quad + \frac{\partial g_0(w^*, x^*, y^*, z^*)}{\partial y} (y - y^*) + \frac{\partial g_0(w^*, x^*, y^*, z^*)}{\partial z} (z - z^*) + R_{g_0} \\ &= g_0(w^*, x^*, y^*, z^*) + (p_4x^*)w(t) + (-\mu + p_4w^* + p_4b - p_5y^*)x(t) \\ &\quad + (-p_5x^* + \alpha)y(t) + 0z(t) + R_{g_0} \end{aligned}$$

Untuk $h_0(B, E, T_i, T_u)$ diperoleh

$$\begin{aligned} h_0(w, x, y, z) &= h_0(w^*, x^*, y^*, z^*) + \frac{\partial h_0(w^*, x^*, y^*, z^*)}{\partial w} (w - w^*) + \frac{\partial h_0(w^*, x^*, y^*, z^*)}{\partial x} (x - x^*) \\ &\quad + \frac{\partial h_0(w^*, x^*, y^*, z^*)}{\partial y} (y - y^*) + \frac{\partial h_0(w^*, x^*, y^*, z^*)}{\partial z} (z - z^*) + R_{h_0} \\ &= h_0(w^*, x^*, y^*, z^*) + (p_2z^*)w(t) + (-p_3y^*)x(t) + (-p_3x^*)y(t) \\ &\quad + (p_2w^* + p_2b)y(t) + R_{h_0} \end{aligned}$$

Untuk $i_0(B, E, T_i, T_u)$ diperoleh

$$\begin{aligned} i_0(w, x, y, z) &= i_0(w^*, x^*, y^*, z^*) + \frac{\partial i_0(w^*, x^*, y^*, z^*)}{\partial w} (w - w^*) + \frac{\partial i_0(w^*, x^*, y^*, z^*)}{\partial x} (x - x^*) \\ &\quad + \frac{\partial i_0(w^*, x^*, y^*, z^*)}{\partial y} (y - y^*) + \frac{\partial i_0(w^*, x^*, y^*, z^*)}{\partial z} (z - z^*) + R_{i_0} \\ &= i_0(w^*, x^*, y^*, z^*) + (-p_2 z^*)w(t) + 0x(t) + 0y(t) + (-p_2 w^* - p_2 b + r)z(t) + R_{i_0} \end{aligned}$$

Karena $R_{f_0}, R_{g_0}, R_{h_0}$ dan R_{i_0} mendekati nol maka dapat diabaikan sehingga diperoleh

$$\begin{aligned} \dot{w}(t) &= f_0(w^*, x^*, y^*, z^*) + (-1 - p_1 x^* - p_2 z^*)w(t) + (-p_1 w^* - p_1 b)x(t) + 0y(t) \\ &\quad + (-p_2 w^* - p_2 b)z(t) \\ \dot{x}(t) &= g_0(w^*, x^*, y^*, z^*) + (p_4 x^*)w(t) + (-\mu + p_4 w^* + p_4 b - p_5 y^*)x(t) + (-p_5 x^* + \alpha)y(t) \\ &\quad + 0z(t) \\ \dot{y}(t) &= h_0(w^*, x^*, y^*, z^*) + (p_2 z^*)w(t) + (-p_3 y^*)x(t) + (-p_3 x^*)y(t) + (p_2 w^* + p_2 b)y(t) \\ \dot{z}(t) &= i_0(w^*, x^*, y^*, z^*) + (-p_2 z^*)w(t) + 0x(t) + 0y(t) + (-p_2 w^* - p_2 b + r)z(t) \end{aligned}$$

(w^*, x^*, y^*, z^*) adalah titik setimbang Persamaan (4.11a) sampai (4.11d) maka $f_0(w^*, x^*, y^*, z^*) = g_0(w^*, x^*, y^*, z^*) = h_0(w^*, x^*, y^*, z^*) = i_0(w^*, x^*, y^*, z^*) = 0$, diperoleh sebagai berikut :

$$\dot{w}(t) = (-1 - p_1 x^* - p_2 z^*)w(t) + (-p_1 w^* - p_1 b)x(t) + 0y(t) + (-p_2 w^* - p_2 b)z(t) \quad (4.13a)$$

$$\dot{x}(t) = (p_4 x^*)w(t) + (-\mu + p_4 w^* + p_4 b - p_5 y^*)x(t) + (-p_5 x^* + \alpha)y(t) \quad (4.13b)$$

$$\dot{y}(t) = (p_2 z^*)w(t) + (-p_3 y^*)x(t) + (-p_3 x^*)y(t) + (p_2 w^* + p_2 b)y(t) \quad (4.13c)$$

$$\dot{z}(t) = (-p_2 z^*)w(t) + 0x(t) + 0y(t) + (-p_2 w^* - p_2 b + r)z(t) \quad (4.13d)$$

Misalkan penyelesaian Persamaan (4.13) adalah

$$w(t) = ae^{st} \quad (4.14a)$$

$$x(t) = be^{st} \quad (4.14b)$$

$$y(t) = ce^{st} \quad (4.14c)$$

$$z(t) = de^{st} \quad (4.14d)$$

Substitusikan Persamaan (4.14a) sampai (4.14d) ke Persamaan (4.13a) sampai (4.13d) sehingga diperoleh

$$ase^{st} = (-1 - p_1 x^* - p_2 z^*)ae^{st} + (-p_1 w^* - p_1 b)be^{st} + 0ce^{st} + (-p_2 w^* - p_2 b)de^{st} \quad (4.15a)$$

$$bse^{st} = (p_4x^*)ae^{st} + (-\mu + p_4w^* + p_4b - p_5y^*)be^{st} + (-p_5x^* + \alpha)ce^{st} \quad (4.15b)$$

$$cse^{st} = (p_2z^*)ae^{st} + (-p_3y^*)be^{st} + (-p_3x^*)ce^{st} + (p_2w^* + p_2b)de^{st} \quad (4.15c)$$

$$dse^{st} = (-p_2z^*)ae^{st} + 0be^{st} + 0ce^{st} + (-p_2w^* - p_2b + r)de^{st} \quad (4.15d)$$

Persamaan (4.15a) sampai (4.15d) dibagi dengan e^{st} sehingga menjadi

$$as = (-1 - p_1x^* - p_2z^*)a + (-p_1w^* - p_1b)b + 0c + (-p_2w^* - p_2b)d \quad (4.16a)$$

$$bs = (p_4x^*)a + (-\mu + p_4w^* + p_4b - p_5y^*)b + (-p_5x^* + \alpha)c \quad (4.16b)$$

$$cs = (p_2z^*)a + (-p_3y^*)b + (-p_3x^*)c + (p_2w^* + p_2b)d \quad (4.16c)$$

$$ds = (-p_2z^*)a + 0b + 0c + (-p_2w^* - p_2b + r)d \quad (4.16d)$$

Persamaan (4.16a) sampai (4.16d) dapat ditulis dalam bentuk sebagai berikut :

$$\begin{bmatrix} as \\ bs \\ cs \\ ds \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -1 - p_1x^* - p_2z^* & -p_1w^* - p_1b & 0 & -p_2w^* - p_2b \\ p_4x^* & -\mu + p_4w^* + p_4b - p_5y^* & -p_5x^* + \alpha & 0 \\ p_2z^* & -p_3y^* & -p_3x^* & p_2w^* + p_2b \\ -p_2z^* & 0 & 0 & -p_2w^* - p_2b + r \end{bmatrix} \begin{bmatrix} a \\ b \\ c \\ d \end{bmatrix}$$

Selanjutnya dicari persamaan karakteristik saat bifurkasi dari Persamaan (4.16a) sampai (4.16d) sebagai berikut :

$$\det \begin{bmatrix} -1 - p_1x^* - p_2z^* & -p_1w^* - p_1b & 0 & -p_2w^* - p_2b \\ p_4x^* & -\mu + p_4w^* + p_4b - p_5y^* & -p_5x^* + \alpha & 0 \\ p_2z^* & -p_3y^* & -p_3x^* & p_2w^* + p_2b \\ -p_2z^* & 0 & 0 & -p_2w^* - p_2b + r \end{bmatrix} - s \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} = 0$$

Sehingga diperoleh persamaan karakteristik pada saat bifurkasi dipersekitaran titik setimbang (w^*, x^*, y^*, z^*) adalah

$$\det \begin{bmatrix} (-1 - p_1x^* - p_2z^*) - s & -p_1w^* - p_1b & 0 & -p_2w^* - p_2b \\ p_4x^* & (-\mu + p_4w^* + p_4b - p_5y^*) - s & -p_5x^* + \alpha & 0 \\ p_2z^* & -p_3y^* & (-p_3x^*) - s & p_2w^* + p_2b \\ -p_2z^* & 0 & 0 & (-p_2w^* - p_2b + r) - s \end{bmatrix} = 0$$

4.5.2 Titik Setimbang Model

Titik setimbang (w^*, x^*, y^*, z^*) menunjukkan pada saat tidak ada kanker nilai dari $T_i = 0$, $T_u = 0$. Titik setimbang (w^*, x^*, y^*, z^*) dikarakteristikan dengan rangsangan berlebih dari sistem kekebalan tubuh. Pada saat awal terapi hanya sejumlah kecil

leukosit yang dapat dideteksi di kandung kemih. Setelah pemberian BCG berulang akan muncul berbagai macam sel efektor (*makrofag* dan *limfosit*) yang membantu untuk membunuh sel yang terinfeksi.

Peristiwa ini dapat berkurang seiring berjalannya waktu. Namun sesekali BCG akan merangsang kekebalan tubuh sistem yang lain. Hal ini akan menyebabkan masalah secara sistemis sehingga akan menyebabkan efek samping seperti panas tinggi, lemah dan inflamasi pada paru-paru yang disebabkan karena proses inflamasi. Karena muncul berbagai macam sel efektor maka diperoleh titik setimbang sebagai berikut :

$$\frac{dx}{dt} = 0$$

Kemudian Persamaan (4.11b) disubstitusikan ke $\frac{dx}{dt} = 0$ sehingga

$$-\mu x + p_4 wx + p_4 bx - p_5 xy + \alpha y = 0, \text{ maka}$$

$$-\mu x + p_4 wx + p_4 bx - 0 + 0 = 0 \text{ sehingga diperoleh}$$

$$p_4 wx = \mu x - p_4 bx$$

$$w = \frac{\mu x - p_4 bx}{p_4 x}$$

$$= \frac{\mu - p_4 b}{p_4}$$

Jadi diperoleh nilai w adalah $\frac{\mu - p_4 b}{p_4}$. Nilai w disubstitusikan pada persamaan (4.11a)

sebagai berikut :

$$\frac{dw}{dt} = 0$$

Kemudian Persamaan (4.11a) disubstitusikan ke $\frac{dw}{dt} = 0$ sehingga

$$-w - p_1 wx - p_1 bx - p_2 wz - p_2 bz = 0$$

Selanjutnya nilai w disubstitusikan ke persamaan di atas sehingga diperoleh

$$-\left(\frac{\mu - p_4 b}{p_4}\right) - p_1 \left(\frac{\mu - p_4 b}{p_4}\right) x - p_1 bx - 0 - 0 = 0, \text{ maka}$$

$$-p_1 \left(\frac{\mu - p_4 b}{p_4}\right) x - p_1 bx = \frac{\mu - p_4 b}{p_4}$$

$$\frac{-p_1 \mu + p_1 p_4 b}{p_4} x - p_1 bx = \frac{\mu - p_4 b}{p_4}$$

$$-\frac{p_1 \mu}{p_4} x + \frac{p_1 p_4 b}{p_4} x - p_1 bx = \frac{\mu - p_4 b}{p_4}$$

$$-\frac{p_1 \mu}{p_4} x = \frac{\mu - p_4 b}{p_4}$$

$$-p_1\mu x = \frac{p_4(\mu - p_4b)}{p_4}$$

$$-p_1\mu x = \mu - p_4b$$

$$x = \frac{p_4b - \mu}{p_1\mu}$$

Jadi diperoleh nilai x adalah $\frac{p_4b - \mu}{p_1\mu}$.

Dari hasil di atas diperoleh titik setimbang pada saat tidak ada kanker adalah $w^* = \frac{\mu - p_4b}{p_4} > 0, x^* = \frac{p_4b - \mu}{p_1\mu} > 0, y^* = z^* = 0$.

4.5.3 Kestabilan dipersekutaran Titik Setimbang $\left(\frac{\mu - p_4b}{p_4}, \frac{p_4b - \mu}{p_1\mu}, 0, 0\right)$

Diketahui titik setimbang (w^*, x^*, y^*, z^*) dengan $w^* = \frac{\mu - p_4b}{p_4}, x^* = \frac{p_4b - \mu}{p_1\mu}, y^* = z^* =$

0 sehingga diperoleh persamaan karakteristik sebagai berikut :

$$\det \begin{bmatrix} (-1 - p_1x^* - 0) - s & -p_1w^* - p_1b & 0 & -p_2w^* - p_2b \\ p_4x^* & (-\mu + p_4w^* + p_4b - 0) - s & -p_5x^* + \alpha & 0 \\ 0 & 0 & (-p_3x^*) - s & p_2w^* + p_2b \\ 0 & 0 & 0 & (-p_2w^* - p_2b + r) - s \end{bmatrix} = 0$$

Untuk mencari akar-akar persamaan karakteristik dari (w^*, x^*, y^*, z^*) dapat dicari menggunakan matriks *adjoint*.

Misalkan

$$\begin{aligned} A &= -1 - p_1x^* \\ &= -1 - p_1 \left(-\frac{\mu - p_4b}{p_1\mu} \right) \\ &= -1 + \frac{p_1\mu}{p_1\mu} - \frac{p_1p_4b}{p_1\mu} \\ &= -1 + 1 - \frac{p_4b}{\mu} \\ &= -\frac{p_4b}{\mu} \end{aligned}$$

A dipengaruhi oleh parameter p_4 adalah *rate* aktivasi respon kekebalan tubuh, dan μ adalah *rate* kematian sel efektor.

$$\begin{aligned} B &= -p_1w^* - p_1b \\ &= -p_1 \left(\frac{\mu - p_4b}{p_4} \right) - p_1b \\ &= -\frac{p_1\mu}{p_4} + \frac{p_1p_4b}{p_4} - p_1b \end{aligned}$$

$$= -\frac{p_1\mu}{p_4}$$

B dipengaruhi oleh parameter p_1 adalah *rate* BCG dibunuh oleh APC, p_4 adalah *rate* aktivasi respon kekebalan tubuh, dan μ adalah *rate* kematian sel efektor.

$$\begin{aligned} C &= -p_2w^* - p_2b \\ &= -p_2\left(\frac{\mu - p_4b}{p_4}\right) - p_2b \\ &= -\frac{p_2\mu}{p_4} + \frac{p_2p_4b}{p_4} - p_2b \\ &= -\frac{p_2\mu}{p_4} \end{aligned}$$

C dipengaruhi oleh parameter p_2 adalah *rate* infeksi dari sel kanker oleh BCG, p_4 adalah *rate* aktivasi respon kekebalan tubuh, dan μ adalah *rate* kematian sel efektor.

$$\begin{aligned} D &= p_4x^* \\ &= p_4\left(\frac{p_4b - \mu}{p_1\mu}\right) \\ &= \frac{p_4^2b}{p_1\mu} - \frac{p_4\mu}{p_1\mu} \\ &= \frac{p_4^2b}{p_1\mu} - \frac{p_4}{p_1} \end{aligned}$$

D dipengaruhi oleh parameter p_1 adalah *rate* BCG dibunuh oleh APC, p_4 adalah *rate* aktivasi respon kekebalan tubuh, dan μ adalah *rate* kematian sel efektor.

$$\begin{aligned} E &= -\mu + p_4w^* + p_4b \\ &= -\mu + p_4\left(\frac{\mu - p_4b}{p_4}\right) + p_4b \\ &= -\mu + \frac{p_4\mu}{p_4} - \frac{p_4^2b}{p_4} + p_4b \\ &= 0 \end{aligned}$$

E dipengaruhi oleh parameter p_4 adalah *rate* aktivasi respon kekebalan tubuh, μ adalah *rate* kematian sel efektor. Nilai E adalah nol.

$$\begin{aligned} F &= -p_5x^* + \alpha \\ &= -p_5\left(\frac{p_4b - \mu}{p_1\mu}\right) + \alpha \\ &= -p_5\left(\frac{p_4b}{p_1\mu} - \frac{\mu}{p_1\mu}\right) + \alpha \\ &= \frac{p_5\mu}{p_1\mu} - \frac{p_5p_4b}{p_1\mu} + \alpha \\ &= \frac{p_5}{p_1} - \frac{p_5p_4b}{p_1\mu} + \alpha \end{aligned}$$

F dipengaruhi oleh parameter p_1 adalah *rate* BCG dibunuh oleh APC, p_4 adalah *rate* aktivasi respon kekebalan tubuh, p_5 adalah *rate* penonaktifan sel efektor setelah mengikat sel kanker yang terinfeksi BCG, dan μ adalah *rate* kematian sel efektor.

$$\begin{aligned}
 G &= -p_3 x^* \\
 &= -p_3 \left(\frac{p_4 b - \mu}{p_1 \mu} \right) \\
 &= -p_3 \left(\frac{p_4 b}{p_1 \mu} - \frac{\mu}{p_1 \mu} \right) \\
 &= \frac{p_3 \mu}{p_1 \mu} - \frac{p_3 p_4 b}{p_1 \mu} \\
 &= \frac{p_3}{p_1} - \frac{p_3 p_4 b}{p_1 \mu}
 \end{aligned}$$

G dipengaruhi oleh p_1 adalah *rate* BCG dibunuh oleh APC, p_3 adalah *rate* pemusnahan sel kanker yang terinfeksi BCG oleh sel efektor, p_4 adalah *rate* aktivasi respon kekebalan tubuh, dan μ adalah *rate* kematian sel efektor.

$$\begin{aligned}
 H &= p_2 w^* + p_2 b \\
 &= p_2 \left(\frac{\mu - p_4 b}{p_4} \right) + p_2 b \\
 &= p_2 \left(\frac{\mu}{p_4} - \frac{p_4 b}{p_4} \right) + p_2 b \\
 &= \frac{p_2 \mu}{p_4} - \frac{p_2 p_4 b}{p_4} + p_2 b \\
 &= \frac{p_2 \mu}{p_4}
 \end{aligned}$$

H dipengaruhi oleh parameter p_2 adalah *rate* infeksi dari sel kanker oleh BCG, p_4 adalah *rate* aktivasi respon kekebalan tubuh, dan μ adalah *rate* kematian sel efektor.

$$\begin{aligned}
 I &= -p_2 w^* - p_2 b + r \\
 &= -p_2 \left(\frac{\mu - p_4 b}{p_4} \right) - p_2 b + r \\
 &= -p_2 \left(\frac{\mu}{p_4} - \frac{p_4 b}{p_4} \right) - p_2 b + r \\
 &= -\frac{p_2 \mu}{p_4} + \frac{p_2 p_4 b}{p_4} - p_2 b + r \\
 &= -\frac{p_2 \mu}{p_4} + r
 \end{aligned}$$

I dipengaruhi oleh parameter p_2 adalah *rate* infeksi dari sel kanker oleh BCG, p_4 adalah *rate* aktivasi respon kekebalan tubuh, μ adalah *rate* kematian sel efektor, dan r adalah pertumbuhan alami dari sel kanker.

Sehingga diperoleh matriks *adjoint* sebagai berikut :

$$\begin{bmatrix} A-s & B & 0 & C \\ D & E-s & F & 0 \\ 0 & 0 & G-s & H \\ 0 & 0 & 0 & I-s \end{bmatrix} = 0$$

$$(A-s) \begin{bmatrix} (E-s) & F & 0 \\ 0 & (G-s) & H \\ 0 & 0 & (I-s) \end{bmatrix} - B \begin{bmatrix} D & F & 0 \\ 0 & (G-s) & H \\ 0 & 0 & (I-s) \end{bmatrix} - C \begin{bmatrix} D & (E-s) & F \\ 0 & 0 & (G-s) \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} = 0$$

Langkah 1.

Untuk mencari $(A-s) \begin{bmatrix} (E-s) & F & 0 \\ 0 & (G-s) & H \\ 0 & 0 & (I-s) \end{bmatrix}$ sehingga diperoleh

$$(A-s) \left((E-s) \begin{bmatrix} (G-s) & H \\ 0 & (I-s) \end{bmatrix} - F \begin{bmatrix} 0 & H \\ 0 & (I-s) \end{bmatrix} + 0 \right) = 0$$

$$(A-s)((E-s)((G-s)(I-s)-0))=0$$

$$(A-s)((E-s)(s^2 -Gs -Is +GI))=0$$

$$(A-s)(-s^3 + Es^2 +Gs^2 +Is^2 -EGs -EIs -GIs +EGI)=0$$

Jadi diperoleh

$$s^4 - As^3 - Es^3 -Gs^3 -Is^3 +AEs^2 +AGs^2 +AIs^2 +EGs^2 +EIs^2 +GIs^2 -AEGs -AEIs -AGIs -EGIs +AEGI=0$$

Langkah 2.

Untuk mencari $B \begin{bmatrix} D & F & 0 \\ 0 & (G-s) & H \\ 0 & 0 & (I-s) \end{bmatrix}$ sehingga diperoleh

$$B \left(D \begin{bmatrix} (G-s) & H \\ 0 & (I-s) \end{bmatrix} - F \begin{bmatrix} 0 & H \\ 0 & (I-s) \end{bmatrix} + 0 \right) = 0$$

$$B(D[(G-s)(I-s)-0])=0$$

Jadi diperoleh

$$BDs^2 -BDGs -BDIs +BDGI=0$$

Langkah 3.

Untuk mencari $C \begin{bmatrix} D & (E-s) & F \\ 0 & 0 & (G-s) \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$ sehingga diperoleh

$$C \left(D \begin{bmatrix} 0 & (G-s) \\ 0 & 0 \end{bmatrix} - (E-s) \begin{bmatrix} 0 & (G-s) \\ 0 & 0 \end{bmatrix} + F \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \right) = 0$$

$$C(D(0) - (E-s)(0) + F(0)) = 0$$

Jadi diperoleh hasilnya adalah nol.

Dari hasil di atas diperoleh

$$(s^4 - As^3 - Es^3 - Gs^3 - Is^3 + AEs^2 + AGs^2 + AIs^2 + EGs^2 + EIs^2 + GIs^2 - AEGs - AEIs - AGIs - EGI s + AEGI) - (BDs^2 - BDGs - BDI s + BDGI) - 0 = 0$$

Sehingga dapat ditulis

$$s^4 - As^3 - Es^3 - Gs^3 - Is^3 + AEs^2 + AGs^2 + AIs^2 + EGs^2 + EIs^2 + GIs^2 - BDs^2 + BDGs + BDI s - AEGs - AEIs - AGIs - EGI s + AEGI - BDGI = 0$$

Jadi diperoleh persamaan sebagai berikut :

$$s^4 - (A + E + G + I)s^3 + (AE + AG + AI + EG + EI + GI - BD)s^2 + (BDG + BDI - AEG - AEI - AGI - EGI)s + (AEGI - BDGI) = 0$$

Misalkan

$$p = 1$$

$$q = A + E + G + I$$

q dipengaruhi oleh parameter p_1 adalah *rate* BCG dibunuh oleh APC, p_2 adalah *rate* infeksi dari sel kanker oleh BCG, p_3 adalah *rate* pemusnahan sel kanker yang terinfeksi BCG oleh sel efektor, p_4 adalah *rate* aktivasi respon kekebalan tubuh, μ adalah *rate* kematian sel efektor, dan r adalah pertumbuhan alami dari sel kanker. Dari penjumlahan di atas diperoleh nilai q lebih kecil dari nol.

$$r = AE + AG + AI + EG + EI + GI - BD$$

r dipengaruhi oleh parameter p_1 adalah *rate* BCG dibunuh oleh APC, p_2 adalah *rate* infeksi dari sel kanker oleh BCG, p_3 adalah *rate* pemusnahan sel kanker yang terinfeksi BCG oleh sel efektor, p_4 adalah *rate* aktivasi respon kekebalan tubuh, μ adalah *rate* kematian sel efektor, dan r adalah pertumbuhan alami dari sel kanker. Dari penjumlahan di atas diperoleh nilai r lebih kecil dari nol, dimana $BD > GI$. BD mengandung parameter p_4 untuk mengaktivasi respon kekebalan tubuh yang lebih banyak agar sel kanker dapat dimusnahkan oleh sel efektor.

$$t = BDG + BDI - AEG - AEI - AGI - EGI$$

t dipengaruhi oleh parameter p_1 adalah *rate* BCG dibunuh oleh APC, p_2 adalah *rate* infeksi dari sel kanker oleh BCG, p_3 adalah *rate* pemusnahan sel kanker yang terinfeksi

BCG oleh sel efektor, p_4 adalah *rate* aktivasi respon kekebalan tubuh, μ adalah *rate* kematian sel efektor, dan r adalah pertumbuhan alami dari sel kanker. Dari penjumlahan di atas diperoleh nilai t lebih besar dari nol, dimana $BDI > AGI$. BDI mengandung parameter p_4 untuk mengaktivasi respon kekebalan tubuh yang lebih banyak dari parameter r , sehingga pertumbuhan sel kanker di dalam kandung kemih sangat kecil dan sel efektor dapat memusnahkan sel kanker dengan cepat.

$$u = AEGI - BDGI$$

u dipengaruhi oleh parameter p_1 adalah *rate* BCG dibunuh oleh APC, p_2 adalah *rate* infeksi dari sel kanker oleh BCG, p_3 adalah *rate* pemusnahan sel kanker yang terinfeksi BCG oleh sel efektor, p_4 adalah *rate* aktivasi respon kekebalan tubuh, μ adalah *rate* kematian sel efektor, dan r adalah pertumbuhan alami dari sel kanker. Sehingga diperoleh nilai u lebih kecil dari nol.

Dari pemisalan di atas dapat diperoleh persamaan sebagai berikut :

$$p^4 - qs^3 + rs^2 + ts + u = 0$$

Dengan menggunakan cara Horner maka diperoleh akar-akar persamaan karakteristiknya.

1. Untuk mencari akar karakteristik s_1 diperoleh

p	$-q$	r	t	u	
	$q - (r + u + t)$	$-r - (u + t)$	$-u - t$	$-u$	+
p	$-r - (u + t)$	$-u - t$	$-u$	0	

Sehingga diperoleh

$$\begin{aligned}
 ps_1 &= q - (r + u + t) \\
 &= \frac{q - (r + u + t)}{p} \\
 &= \frac{q - (r + u + t)}{1} \\
 &= q - (r + u + t)
 \end{aligned}$$

Ada tiga kemungkinan nilai s_1 sebagai berikut :

a. Jika $s_1 < 0$, maka $q - (r + u + t) < 0$

Jadi diperoleh $q - r - u - t < 0$, dimana q adalah $A + G + I$, r adalah $AG + AI + GI - BD$, t adalah $BDG + BDI - AGI$, dan u adalah $BDGI$. Pada saat $s_1 < 0$, ambil $q < r, u, t$ dimana q mengandung parameter p_4 yang dapat mengaktivasi respon

kekebalan tubuh dan b yang dapat memasukkan imunoterapi BCG dalam jumlah konsentrasi yang efektif sehingga dapat memusnahkan sel kanker.

b. Jika $s_1 > 0$, maka $q - (r + u + t) > 0$

Jadi diperoleh $q > r + u + t$, dimana q adalah $A + G + I$, r adalah $AG + AI + GI - BD$, t adalah $BDG + BDI - AGI$, dan u adalah $BDGI$. Pada saat $s_1 > 0$, ambil $q < r, u, t$ sehingga tidak dapat memusnahkan sel kanker.

c. Jika $s_1 = 0$, maka $q - (r + u + t) = 0$

Jadi diperoleh $q = r + u + t$, dimana q adalah $A + G + I$, r adalah $AG + AI + GI - BD$, t adalah $BDG + BDI - AGI$, dan u adalah $BDGI$. Pada saat $s_1 = 0$, ambil $q < r, u, t$ sehingga tidak dapat memusnahkan sel kanker.

2. Untuk mencari akar karakteristik s_2 diperoleh

$$\begin{array}{ccccccc}
 p & & -r - (u + t) & & -u - t & & -u \\
 & & r + 3u + 2t & & 2u + t & & u & + \\
 \hline
 p & & 2u + t & & u & & 0
 \end{array}$$

Sehingga diperoleh

$$\begin{aligned}
 ps_2 &= r + 3u + 2t \\
 &= \frac{r+3u+2t}{p} \\
 &= \frac{r+3u+2t}{1} \\
 &= r + 3u + 2t
 \end{aligned}$$

Ada tiga kemungkinan nilai s_2 sebagai berikut :

a. Jika $s_2 < 0$, maka $r + 3u + 2t < 0$

Jadi diperoleh $r + 3u + 2t < 0$, dimana q adalah $A + G + I$, r adalah $AG + AI + GI - BD$, t adalah $BDG + BDI - AGI$, dan u adalah $BDGI$. Pada saat $s_2 < 0$, ambil $t > u$ dan $r < u, t$ dimana r mengandung parameter p_4 yang dapat mengaktivasi respon kekebalan tubuh sehingga dapat memusnahkan sel kanker.

b. Jika $s_2 > 0$, maka $r + 3u + 2t > 0$

Jadi diperoleh $r + 3u + 2t > 0$, dimana r adalah $AG + AI + GI - BD$, t adalah $BDG + BDI - AGI$, dan u adalah $BDGI$. Pada saat $s_2 > 0$, ambil $t > u$ dan $r < u, t$ sehingga pada kasus ini tidak bisa memusnahkan sel kanker.

c. Jika $s_2 = 0$, maka $r + 3u + 2t = 0$

Jadi diperoleh $r + 3u + 2t = 0$, dimana q adalah $A + G + I$, r adalah $AG + AI + GI - BD$, t adalah $BDG + BDI - AGI$, dan u adalah $BDGI$. Pada saat $s_2 = 0$, ambil $t > u$ dan $r < u$, t sehingga pada kasus ini tidak bisa memusnahkan sel kanker.

3. Untuk mencari akar karakteristik s_3 diperoleh

$$\begin{array}{rccccccc} p & & 2u + t & & & u & \\ & & -3u - t & & & -u & + \\ \hline p & & -u & & & 0 & \end{array}$$

Sehingga diperoleh

$$\begin{aligned} ps_3 &= -3u - t \\ s_3 &= \frac{-3u-t}{p} \\ &= \frac{-3u-t}{1} \\ &= -3u - t \end{aligned}$$

Ada tiga kemungkinan nilai s_3 sebagai berikut :

a. Jika $s_3 < 0$, maka $-3u - t < 0$

Jadi diperoleh $-3u - t < 0$, dimana t adalah $BDG + BDI - AGI$, dan u adalah $BDGI$. Pada saat $s_2 < 0$, ambil $t > u$ dimana t mengandung parameter p_4 untuk mengaktivasi respon kekebalan tubuh yang lebih banyak dari parameter r , sehingga pertumbuhan sel kanker di dalam kandung kemih sangat kecil dan sel efektor dapat memusnahkan sel kanker dengan cepat.

b. Jika $s_3 > 0$, maka $-3u - t > 0$

Jadi diperoleh $-3u - t > 0$, dimana r adalah $AG + AI + GI - BD$, t adalah $BDG + BDI - AGI$, dan u adalah $BDGI$. Pada saat $s_2 > 0$, ambil $t > u$ sehingga pada kasus ini tidak bisa memusnahkan sel kanker.

c. Jika $s_3 = 0$, maka $-3u - t = 0$

Jadi diperoleh $-3u - t$, dimana q adalah $A + G + I$, r adalah $AG + AI + GI - BD$, t adalah $BDG + BDI - AGI$, dan u adalah $BDGI$. Pada saat $s_2 = 0$, ambil $t > u$ sehingga pada kasus ini tidak bisa memusnahkan sel kanker.

3. Untuk mencari akar karakteristik s_4 diperoleh

$$\begin{array}{rcl} p & & -u \\ & & + \\ & & u \\ \hline p & & 0 \end{array}$$

Sehingga diperoleh

$$\begin{aligned} ps_4 &= u \\ s_4 &= \frac{u}{p} \\ &= \frac{u}{1} \\ &= u \end{aligned}$$

Dari pernyataan di atas nilai u lebih kecil dari nol, u . Sehingga dari penjumlahan di atas diperoleh $s_4 < 0$.

Jadi nilai karakteristiknya adalah $s_1 = q - (r + u + t) < 0$, $s_2 = r + 3u + 2t < 0$, $s_3 = -3u - t < 0$, dan $s_4 = u < 0$ maka merujuk pada Tabel 2.1 bahwa sistem dipersekitaran titik setimbang (w^*, x^*, y^*, z^*) adalah tidak stabil.

Berdasarkan hasil dari akar-akar karakteristik pada saat bifurkasi yaitu adanya perubahan kestabilan sistem dipersekitaran titik setimbang $(b, 0, 0, 0)$ dari tidak stabil menjadi stabil.

Pada subbab 4.6, menjelaskan analisis eksistensi dan ketunggalan serta aliran kontinu dalam sistem.

4.6 Well-Posed

Sistem dikatakan *well-posed* jika memenuhi eksistensi dan ketunggalan serta model merupakan sistem dinamis.

4.6.1 Analisis Eksistensi dan Ketunggalan

Pada sub bab ini akan dilakukan analisis eksistensi dan ketunggalan pada sistem. Langkah pertama yang harus dilakukan adalah penyederhanaan sistem pada model. Penyederhanaan sistem dilakukan untuk menekankan terjadinya evolusi pada model yang diamati.

Pada model terdapat subpopulasi BCG bergerak. Diasumsikan bahwa BCG melakukan kontak dengan sel efektor yang menyebabkan jumlah BCG berkurang

dengan proporsi sebesar λ_1 , sehingga proporsi BCG melakukan kontak dengan sel efektor (p_1EB) adalah λ_1B . Dan BCG melakukan kontak dengan sel kanker yang belum terinfeksi BCG yang menyebabkan jumlah BCG berkurang dengan proporsi λ_2 , sehingga proporsi BCG melakukan kontak dengan sel kanker yang belum terinfeksi BCG (p_2BT_u) adalah λ_2B . Untuk subpopulasi sel efektor, diasumsikan sel efektor melakukan kontak dengan BCG yang menyebabkan jumlah sel efektor bertambah dengan proporsi sebesar λ_3 , sehingga proporsi sel efektor melakukan kontak dengan BCG (p_4EB) adalah λ_3E . Sel efektor juga melakukan kontak dengan sel kanker yang telah terinfeksi BCG yang menyebabkan jumlah sel efektor berkurang dengan proporsi λ_4 , sehingga proporsi sel efektor melakukan kontak dengan sel kanker yang sudah terinfeksi BCG (p_5ET_i) adalah λ_4E . Jumlah sel efektor juga bertambah karena adanya rangsangan sistem kekebalan tubuh jika di dalam tubuh terdapat sel kanker dengan proporsi sebesar λ_5 , sehingga proporsi rangsangan sistem kekebalan tubuh (αT_i) adalah λ_5E . Untuk subpopulasi sel kanker yang sudah terinfeksi BCG, diasumsikan sel kanker yang terinfeksi BCG melakukan kontak dengan sel efektor yang menyebabkan jumlah sel kanker yang sudah terinfeksi BCG berkurang dengan proporsi λ_6 , sehingga proporsi sel kanker yang sudah terinfeksi BCG melakukan kontak dengan sel efektor (p_3ET_i) adalah λ_6T_i . Dan BCG melakukan kontak sel kanker yang belum terinfeksi BCG sehingga menyebabkan jumlah sel kanker yang terinfeksi BCG bertambah dengan proporsi λ_2 , sehingga proporsi BCG melakukan kontak dengan sel kanker yang belum terinfeksi BCG (p_2BT_u) adalah λ_2T_i . Untuk subpopulasi sel kanker yang sudah terinfeksi BCG melakukan kontak dengan BCG sehingga menyebabkan jumlah sel kanker yang belum terinfeksi BCG berkurang dengan proporsi λ_2 , sehingga proporsi BCG melakukan kontak dengan sel kanker yang belum terinfeksi BCG (p_2BT_u) adalah λ_2T_u .

Hasil proporsi sistem sesuai dengan evolusi model yang diamati menjadi

$$\frac{dB}{dt} = -B - \lambda_1B - \lambda_2B + b \quad (4.17a)$$

$$\frac{dE}{dt} = -\mu E + \lambda_3E - \lambda_4E + \lambda_5E \quad (4.17b)$$

$$\frac{dT_i}{dt} = -\lambda_6T_i + \lambda_2T_i \quad (4.17c)$$

$$\frac{dT_u}{dt} = -\lambda_2 T_u + r T_u \quad (4.17d)$$

Langkah selanjutnya ditunjukkan eksistensi dan ketunggalan pada sistem yang telah disederhanakan. Untuk menunjukkan eksistensi dan ketunggalan sistem (4.17a) sampai (4.17d), ditentukan konstanta *Lipschitz* sebagai berikut :

Terdapat konstanta *Lipschitz* $k(t)$ yang memenuhi

$$\|f(X^1(t), t) - f(X^2(t), t)\| \leq k(t) \|X^1 - X^2\|$$

sedemikian hingga model sistem berlaku untuk setiap $t \in R$. Selanjutnya pada persamaan (4.17a) sampai (4.17d) dapat dinyatakan dalam bentuk

$$\frac{dX}{dt} = f(X(t), t)$$

atau dapat ditulis

$$\frac{dB}{dt} = f(B(t), t),$$

$$\frac{dE}{dt} = f(E(t), t),$$

$$\frac{dT_i}{dt} = f(T_i(t), t),$$

$$\frac{dT_u}{dt} = f(T_u(t), t),$$

Misalkan terdapat $f(X^1(t), t)$ dan $f(X^2(t), t)$ dengan

$$X^1 = \{B^1, E^1, T_i^1, T_u^1\}$$

$$X^2 = \{B^2, E^2, T_i^2, T_u^2\}$$

Selanjutnya akan dicari nilai dari $k(t)$ yang merupakan konstanta *Lipschitz* dan memenuhi bentuk berikut :

$$\|f(X^1(t), t) - f(X^2(t), t)\| \leq k(t) \|X^1 - X^2\|$$

dengan

$$\|f(X^1(t), t) - f(X^2(t), t)\| = \left\| \begin{pmatrix} a_{11} \\ a_{21} \\ a_{31} \\ a_{41} \end{pmatrix} \right\| \text{ dinyatakan sebagai } a_{i1} = b_{i1} + c_{i1},$$

dengan $i = 1, 2, 3, 4$ maka

$$\|f(X^1(t), t) - f(X^2(t), t)\| = \left\| \begin{pmatrix} a_{11} \\ a_{21} \\ a_{31} \\ a_{41} \end{pmatrix} \right\| = \|b_{i1} + c_{i1}\|$$

atau

$$\|f(X^1(t), t) - f(X^2(t), t)\| \leq \|b_{i1}\| + \|c_{i1}\| \quad (4.18)$$

dengan $\|b_{i1}\| = \max_{1 \leq i \leq n} \sum_{j=1}^n |b_{ij}|$, dengan ketentuan $a_{i1} \leq \|b_{i1}\| + \|c_{i1}\|$.

Berdasarkan Persamaan (4.17a) sampai (4.17d) dapat dibentuk sebagai berikut :

1. Untuk mencari a_{i1} pada persamaan BCG diperoleh

$$\begin{aligned} a_{i1} &= f(B^1, t) - f(B^2, t) \\ a_{11} &= \{(-B^1 - \lambda_1 B^1 - \lambda_2 B^1 + b) - (-B^2 - \lambda_1 B^2 - \lambda_2 B^2 + b)\} \\ &= \{(-B^1 + B^2) + (-\lambda_1 B^1 + \lambda_1 B^2) + (-\lambda_2 B^1 + \lambda_2 B^2) + (b - b)\} \\ &= \{-(B^1 - B^2) - \lambda_1(B^1 - B^2) - \lambda_2(B^1 - B^2)\} \end{aligned}$$

Menggunakan Ketentuan (4.18) maka diperoleh

$$\begin{aligned} \|a_{11}\| &\leq \|(-1 - \lambda_1 - \lambda_2)(B^1 - B^2)\| + 0 \\ \|a_{11}\| &\leq \|(-1 - \lambda_1 - \lambda_2)(B^1 - B^2)\| \end{aligned} \quad (4.19)$$

2. Untuk mencari a_{i1} pada persamaan sel efektor diperoleh

$$\begin{aligned} a_{i1} &= f(E^1, t) - f(E^2, t) \\ a_{21} &= \{(-\mu E^1 + \lambda_3 E^1 - \lambda_4 E^1 + \lambda_5 E^1) - (-\mu E^2 + \lambda_3 E^2 - \lambda_4 E^2 + \lambda_5 E^2)\} \\ &= \{(-\mu E^1 + \mu E^2) + (\lambda_3 E^1 - \lambda_3 E^2) + (-\lambda_4 E^1 + \lambda_4 E^2) + (\lambda_5 E^1 - \lambda_5 E^2)\} \\ &= -\mu(E^1 - E^2) + \lambda_3(E^1 - E^2) - \lambda_4(E^1 - E^2) + \lambda_5(E^1 - E^2) \end{aligned}$$

Menggunakan Ketentuan (4.18) maka diperoleh

$$\begin{aligned} \|a_{21}\| &\leq \|(-EX\mu + \lambda_3 - \lambda_4 + \lambda_5)(E^1 - E^2)\| + 0 \\ \|a_{21}\| &\leq \|(-\mu + \lambda_3 - \lambda_4 + \lambda_5)(E^1 - E^2)\| \end{aligned} \quad (4.20)$$

3. Untuk mencari a_{i1} pada sel kanker yang sudah terinfeksi BCG

$$\begin{aligned} a_{i1} &= f(T_i^1, t) - f(T_i^2, t) \\ a_{31} &= \{(-\lambda_6 T_i^1 + \lambda_2 T_i^1) - (-\lambda_6 T_i^2 + \lambda_2 T_i^2)\} \\ &= \{(-\lambda_6 T_i^1 + \lambda_6 T_i^2) + (\lambda_2 T_i^1 - \lambda_2 T_i^2)\} \\ &= \{-\lambda_6(T_i^1 - T_i^2) + \lambda_2(T_i^1 - T_i^2)\} \end{aligned}$$

Menggunakan Ketentuan (4.18) maka diperoleh

$$\begin{aligned} \|a_{31}\| &\leq \|(-\lambda_6 + \lambda_2)(T_i^1 - T_i^2)\| + 0 \\ \|a_{31}\| &\leq \|(-\lambda_6 + \lambda_2)(T_i^1 - T_i^2)\| \end{aligned} \quad (4.21)$$

4. Untuk mencari a_{i1} pada sel kanker yang belum terinfeksi BCG

$$\begin{aligned} a_{i1} &= f(T_u^1, t) - f(T_u^2, t) \\ a_{41} &= \{(-\lambda_2 T_u^1 + r T_u^1) - (-\lambda_2 T_u^2 + r T_u^2)\} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= \{(-\lambda_2 T_u^1 + \lambda_8 T_u^2) + (r T_u^1 - r T_u^2)\} \\
&= \{-\lambda_2 (T_u^1 - T_u^2) + r (T_u^1 - T_u^2)\}
\end{aligned}$$

Menggunakan Ketentuan (4.18) maka diperoleh

$$\begin{aligned}
\|a_{41}\| &\leq \|(-\lambda_2 + r)(T_u^1 - T_u^2)\| + 0 \\
\|a_{41}\| &\leq \|(-\lambda_2 + r)(T_u^1 - T_u^2)\|
\end{aligned} \tag{4.22}$$

Selanjutnya Persamaan (4.19) – (4.22) dapat dibentuk norm sebagai berikut :

$$\|f(X^1(t), t) - f(X^2(t), t)\| = \left\| \begin{pmatrix} a_{11} \\ a_{21} \\ a_{31} \\ a_{41} \end{pmatrix} \right\| = \|b_{i1} + c_{i1}\|$$

$\|f(X^1(t), t) - f(X^2(t), t)\| \leq \|b_{i1}\|$ sehingga

$$\left\| \begin{pmatrix} a_{11} \\ a_{21} \\ a_{31} \\ a_{41} \end{pmatrix} \right\| \leq \left\| \begin{pmatrix} (-1 - \lambda_1 - \lambda_2) & (B^1 - B^2) \\ (-\mu + \lambda_3 - \lambda_4 + \lambda_5) & (E^1 - E^2) \\ (-\lambda_6 + \lambda_2) & (T_i^1 - T_i^2) \\ (-\lambda_2 + r) & (T_u^1 - T_u^2) \end{pmatrix} \right\| \tag{4.23}$$

Sehingga

$$\|f(X^1(t), t) - f(X^2(t), t)\| \leq k(t) \|b_{i1}\|$$

Maka dapat ditentukan konstanta *Lipschitz* $k(t)$. $k(t)$ merupakan konstanta *Lipschitz* dari model, sehingga

$$\begin{aligned}
\|b_{i1}\| &= \max_{1 \leq i \leq n} \sum_{j=1}^n |b_{ij}|, \\
|b_{11}| &= |(-1 - \lambda_1 - \lambda_2)| \quad |B^1 - B^2| \\
|b_{21}| &= |(-\mu + \lambda_3 - \lambda_4 + \lambda_5)| \quad |E^1 - E^2| \\
|b_{31}| &= |(-\lambda_6 + \lambda_2)| \quad |T_i^1 - T_i^2| \\
|b_{41}| &= |(-\lambda_2 + r)| \quad |T_u^1 - T_u^2|
\end{aligned}$$

maka

$$\begin{aligned}
|b_{11}| &\leq \max_i \{ |(-1 - \lambda_1 - \lambda_2)|, |(-\mu + \lambda_3 - \lambda_4 + \lambda_5)|, |(-\lambda_6 + \lambda_2)|, |(-\lambda_2 + r)| \} \\
|b_{21}| &\leq \max_i \{ |(-1 - \lambda_1 - \lambda_2)|, |(-\mu + \lambda_3 - \lambda_4 + \lambda_5)|, |(-\lambda_6 + \lambda_2)|, |(-\lambda_2 + r)| \} \\
|b_{31}| &\leq \max_i \{ |(-1 - \lambda_1 - \lambda_2)|, |(-\mu + \lambda_3 - \lambda_4 + \lambda_5)|, |(-\lambda_6 + \lambda_2)|, |(-\lambda_2 + r)| \} \\
|b_{41}| &\leq \max_i \{ |(-1 - \lambda_1 - \lambda_2)|, |(-\mu + \lambda_3 - \lambda_4 + \lambda_5)|, |(-\lambda_6 + \lambda_2)|, |(-\lambda_2 + r)| \}
\end{aligned}$$

Sedemikian hingga dapat ditulis sebagai berikut :

$$\left\| \begin{pmatrix} (-1 - \lambda_1 - \lambda_2) & (B^1 - B^2) \\ (-\mu + \lambda_3 - \lambda_4 + \lambda_5) & (E^1 - E^2) \\ (-\lambda_6 + \lambda_2) & (T_i^1 - T_i^2) \\ (-\lambda_2 + r) & (T_u^1 - T_u^2) \end{pmatrix} \right\| \leq \max_i \{ |(-1 - \lambda_1 - \lambda_2)|, |(-\mu + \lambda_3 - \lambda_4 + \lambda_5)|, |(-\lambda_6 + \lambda_2)|, |(-\lambda_2 + r)| \} \left\| \begin{pmatrix} (B^1 - B^2) \\ (E^1 - E^2) \\ (T_i^1 - T_i^2) \\ (T_u^1 - T_u^2) \end{pmatrix} \right\|$$

atau

$$\left\| \begin{pmatrix} (-1 - \lambda_1 - \lambda_2) & (B^1 - B^2) \\ (-\mu + \lambda_3 - \lambda_4 + \lambda_5) & (E^1 - E^2) \\ (-\lambda_6 + \lambda_2) & (T_i^1 - T_i^2) \\ (-\lambda_2 + r) & (T_u^1 - T_u^2) \end{pmatrix} \right\| \leq k(t) \left\| \begin{pmatrix} (B^1 - B^2) \\ (E^1 - E^2) \\ (T_i^1 - T_i^2) \\ (T_u^1 - T_u^2) \end{pmatrix} \right\|$$

Sehingga diperoleh sebagai berikut :

$$k(t)_{maks} = \{ |(-1 - \lambda_1 - \lambda_2)_{min}|, |(\lambda_3 + \lambda_5)_{maks} - (\mu + \lambda_4)_{min}|, |(\lambda_2)_{maks} - (\lambda_6)_{min}|, |(r)_{maks} - (\lambda_2)_{min}| \}.$$

Konstanta *Lipschitz* dikonstruksikan berdasarkan pada parameter $(-1 - \lambda_1 - \lambda_2)_{min}$ adalah *rate* perubahan dari B . Parameter $(\lambda_3 + \lambda_5)_{maks} - (\mu + \lambda_4)_{min}$ adalah *rate* perubahan dari E setelah berinteraksi dengan BCG. Parameter $(\lambda_2)_{maks} - (\lambda_6)_{min}$ adalah *rate* perubahan dari T_i , setelah BCG melakukan kontak dengan sel kanker yang belum terinfeksi BCG. Parameter $(r)_{maks} - (\lambda_2)_{min}$ adalah *rate* perubahan dari T_u , karena sel kanker mengalami pertumbuhan. Sehingga konstanta *Lipschitz* dapat dinyatakan $k(t) \approx (1 + \lambda_1 + \lambda_2)_{maks} + (\lambda_3 + \lambda_5)_{maks} + (\lambda_2)_{maks} + (r)_{maks}$.

Untuk menunjukkan bahwa $k(t)$ adalah fungsi kontinu untuk semua $t \in R^+$ dan $X^1 X^2 \in R^n$ dapat dilakukan dengan mengamati perubahan yang terjadi pada subpopulasi yaitu :

1. $(\lambda_1)_{maks}B$ adalah hasil kontak dengan sel efektor dalam bentuk p_1EB dan $(\lambda_2)_{maks}B$ adalah hasil kontak dengan sel kanker yang belum terinfeksi BCG dalam bentuk p_2BT_u
2. $(\lambda_3)_{maks}E$ adalah hasil kontak dengan BCG dalam bentuk p_4EB dan $(\lambda_5)_{maks}E$ adalah rangsangan sel efektor pada sel kanker yang sudah terinfeksi BCG.

3. *Rate* perubahan sel kanker yang sudah terinfeksi BCG T_i dari $(\lambda_7)_{maks} - (\lambda_6)_{min}$. $(\lambda_2)_{maks}T_i$ adalah hasil kontak dari BCG dengan sel kanker yang belum terinfeksi BCG dalam bentuk p_4BT_u .
4. *Rate* perubahan sel kanker yang belum terinfeksi BCG T_u dari $(r)_{maks} - (\lambda_2)_{min}$. $(r)_{maks}T_u$ adalah pertumbuhan alami dari sel kanker.

4.6.2 Sistem Dinamis

Pada subbab ini akan menentukan aliran kontinu dari sistem dan model merupakan sistem yang dinamis. Untuk menunjukkan bahwa model di atas adalah model dinamis, misalkan X ruang metrik dengan d sebagian metrik dan $C(\Omega, R) \subset X$ adalah himpunan fungsi kontinu dan terbatas dengan $x \in \Omega \subset R$ dan $t \in R$ maka fungsi – fungsi kontinu bernilai positif dari model sistem didefinisikan sebagai

$$C^+(\Omega, R) = \{\phi(x, t) \in C(\Omega, R) | \phi(x, t) > 0, \forall x \in \Omega, \forall t \in R\}$$

Jika model sistem dapat dinyatakan dalam bentuk

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = F \left\{ D \frac{\partial^2 \phi}{\partial x^2}, k\phi \right\}$$

dengan k parameter epidemiologi maka dapat didefinisikan $F: (\Omega, R) \rightarrow (\Omega, R)$ dan $G = (C, R, \pi)$ sebagai aliran kontinu pada (Ω, R) adalah aktivitas dari individual populasi ϕ secara eksplisit dapat dinyatakan sebagai pemetaan $\pi: C(\Omega, R) \times R \rightarrow C(\Omega, R)$ sedemikian sehingga untuk semua $\phi \in C(\Omega, R)$ dan untuk semua bilangan nyata $s, t \in R$ berlaku

$$\pi(\phi, 0) = \phi \text{ dan } \pi(\pi(s, \phi), t) = \pi(\phi, t + s)$$

Konstruksi model menjadi persamaan diferensial parsial sebagai berikut :

$$\frac{\partial B}{\partial t} = D_1 \frac{\partial^2 B}{\partial x^2} - B - \lambda_1 B - \lambda_2 B + b$$

$$\frac{\partial E}{\partial t} = D_2 \frac{\partial^2 E}{\partial x^2} - \mu E + \lambda_3 E - \lambda_4 E + \lambda_5 E$$

$$\frac{\partial T_i}{\partial t} = D_3 \frac{\partial^2 T_i}{\partial x^2} - \lambda_6 T_i + \lambda_2 T_i$$

$$\frac{\partial T_u}{\partial t} = D_4 \frac{\partial^2 T_u}{\partial x^2} - \lambda_2 T_u + r T_u$$

dengan $D_i, i = 1, 2, 3, 4$.

D_i adalah koefisien difusi dari variabel keadaan. Dengan kondisi awal

$$B(0) = B_0, E(0) = E_0, T_i(0) = T_{i_0}, T_u(0) = T_{u_0}$$

$$\left. \frac{\partial B}{\partial x} \right|_{(x,0)} = 0, \left. \frac{\partial E}{\partial x} \right|_{(x,0)} = 0, \left. \frac{\partial T_i}{\partial x} \right|_{(x,0)} = 0, \left. \frac{\partial T_u}{\partial x} \right|_{(x,0)} = 0,$$

Kondisi batas Neumann

$$\frac{\partial^2 B}{\partial x^2} < 0, \frac{\partial^2 E}{\partial x^2} < 0, \frac{\partial^2 T_i}{\partial x^2} > 0, \frac{\partial^2 T_u}{\partial x^2} > 0$$

Sehingga diperoleh penyelesaian menggunakan transformasi cosinus *Fourier* sebagai berikut :

1. Untuk solusi penyelesaian persamaan BCG diperoleh

$$\mathcal{F} \left(\frac{\partial B}{\partial t} \right) = D_1 \mathcal{F} \left(\frac{\partial^2 B}{\partial x^2} \right) - \mathcal{F}(B) - \lambda_1 \mathcal{F}(B) - \lambda_2 \mathcal{F}(B) + \mathcal{F}(b)$$

Sehingga

$$\int_{-\infty}^{\infty} e^{-ikx} \frac{\partial B}{\partial t} dx = D_1 \left(\int_{-\infty}^{\infty} e^{-ikx} \frac{\partial^2 B}{\partial x^2} dx \right) - \int_{-\infty}^{\infty} e^{-ikx} (B) dx - \lambda_1 \int_{-\infty}^{\infty} e^{-ikx} (B) dx - \lambda_2 \int_{-\infty}^{\infty} e^{-ikx} (B) dx - \int_{-\infty}^{\infty} e^{-ikx} (b) dx$$

Maka

$$\begin{aligned} \frac{dB(k,t)}{dt} &= D_1 \left(-k^2 B(k,t) - \sqrt{\frac{2}{\pi}} B'(0) \right) - B(k,t) - \lambda_1 B(k,t) - \lambda_2 B(k,t) + b \\ &= -D_1 k^2 B(k,t) - B(k,t) - \lambda_1 B(k,t) - \lambda_2 B(k,t) + b \\ &= -(D_1 k^2 + 1 + \lambda_1 + \lambda_2) B(k,t) + b \end{aligned}$$

atau

$$b = \frac{dB(k,t)}{dt} + (D_1 k^2 + 1 + \lambda_1 + \lambda_2) B(k,t)$$

Misalkan

$$B(k,t) = e^{mt}$$

$$B'(k,t) = m e^{mt}$$

Sehingga dapat diperoleh

$$m e^{mt} + (D_1 k^2 + 1 + \lambda_1 + \lambda_2) e^{mt} = 0$$

$$(m + (D_1 k^2 + 1 + \lambda_1 + \lambda_2)) e^{mt} = 0$$

Karena $e^{mt} \neq 0$, maka $(m + (D_1 k^2 + 1 + \lambda_1 + \lambda_2)) = 0$

$$(m + (D_1 k^2 + 1 + \lambda_1 + \lambda_2)) = 0$$

$$m = -(D_1 k^2 + 1 + \lambda_1 + \lambda_2)$$

Sehingga diperoleh

$$B(k,t) = C e^{-(D_1 k^2 + 1 + \lambda_1 + \lambda_2)t}$$

Selanjutnya ditentukan nilai konstan C dengan $t = 0$ sehingga

$$B(k, 0) = C e^{-(D_1 k^2 + 1 + \lambda_1 + \lambda_2)0}$$

$$B(k, 0) = C$$

Kemudian nilai C disubstitusikan ke $B(k, t)$ sehingga

$$B(k, t) = B(k, 0) e^{-(D_1 k^2 + 1 + \lambda_1 + \lambda_2)t}$$

$$\frac{dB(k, t)}{dt} + (D_1 k^2 + 1 + \lambda_1 + \lambda_2)B(k, t) = b$$

Misalkan

$$m = \frac{d}{dt}$$

Sehingga dapat diperoleh

$$mB(k, t) + (D_1 k^2 + 1 + \lambda_1 + \lambda_2)B(k, t) = b$$

$$(m + (D_1 k^2 + 1 + \lambda_1 + \lambda_2))B(k, t) = b$$

$$\begin{aligned} B(k, t) &= \frac{b}{(m + (D_1 k^2 + 1 + \lambda_1 + \lambda_2))} \\ &= \frac{b}{(m + (D_1 k^2 + 1 + \lambda_1 + \lambda_2))} e^{0t} \\ &= \frac{b}{(D_1 k^2 + 1 + \lambda_1 + \lambda_2)} \end{aligned}$$

Jadi diperoleh $B(k, t) = B(k, 0) e^{-(D_1 k^2 + 1 + \lambda_1 + \lambda_2)t} + \frac{b}{(D_1 k^2 + 1 + \lambda_1 + \lambda_2)}$

Untuk Invers Cosinus Fourier diperoleh sebagai berikut :

$$\begin{aligned} \mathcal{F}_c^{-1}[B(k, t)] &= \mathcal{F}_c^{-1} \left[B(k, 0) e^{-(D_1 k^2 + 1 + \lambda_1 + \lambda_2)t} + \frac{b}{(D_1 k^2 + 1 + \lambda_1 + \lambda_2)} \right] \\ &= \mathcal{F}_c^{-1} [B(k, 0) e^{-(D_1 k^2 + 1 + \lambda_1 + \lambda_2)t}] + \mathcal{F}_c^{-1} \left[\frac{b}{(D_1 k^2 + 1 + \lambda_1 + \lambda_2)} \right] \end{aligned}$$

Sehingga diperoleh

$$\begin{aligned} \mathcal{F}_c^{-1}[B(k, t)] &= \int_0^\infty B(k, t) \cos kx \, dk \\ &= \int_0^\infty B(k, 0) e^{-(D_1 k^2 + 1 + \lambda_1 + \lambda_2)t} \cos kx \, dk + \\ &\quad \int_0^\infty \frac{b}{(D_1 k^2 + 1 + \lambda_1 + \lambda_2)} \cos kx \, dk \\ &= e^{-(1 + \lambda_1 + \lambda_2)t} \int_0^\infty B(k, 0) e^{-D_1 k^2 t} \cos kx \, dk + \\ &\quad \int_0^\infty \frac{b}{(D_1 k^2 + 1 + \lambda_1 + \lambda_2)} \cos kx \, dk \\ &= e^{-(1 + \lambda_1 + \lambda_2)t} \int_0^\infty B(k, 0) e^{-D_1 k^2 t} \cos kx \, dk + 0 \\ &= e^{-(1 + \lambda_1 + \lambda_2)t} \int_0^\infty B(k, 0) \left(1 - \sum_{n=1}^\infty \frac{k^n}{n!} \frac{d}{dx} e^{-D_1 k^2 t} \right) \cos kx \, dk \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= e^{-(1+\lambda_1+\lambda_2)t} \int_0^\infty B(k, 0) \cos kx \, dx - \\
&\quad \int_0^\infty B(k, 0) \sum_{n=1}^\infty \frac{k^n}{n!} \frac{d}{dx} e^{-D_1 k^2 t} \cos kx \, dk \\
&= e^{-(1+\lambda_1+\lambda_2)t} \int_0^\infty B(k, 0) \cos kx \, dk - \\
&\quad \int_0^\infty B(k, 0) \sum_{n=1}^\infty \frac{k^n}{n!} \frac{d}{dx} e^{-D_1 k^2 t} \left(1 - \sum_{n=1}^\infty \frac{k^{2n}}{2n!} \frac{d}{dx} \cos kx \right) dk \\
&= e^{-(1+\lambda_1+\lambda_2)t} \int_0^\infty B(k, 0) \cos kx \, dk - \\
&\quad \int_0^\infty \left(B(k, 0) \sum_{n=1}^\infty \frac{k^n}{n!} \frac{d}{dx} e^{-D_1 k^2 t} - \right. \\
&\quad \left. B(k, 0) \sum_{n=1}^\infty \frac{k^n}{n!} \frac{d}{dx} e^{-D_1 k^2 t} \sum_{n=1}^\infty \frac{k^{2n}}{2n!} \frac{d}{dx} \cos kx \right) dk \\
&= e^{-(1+\lambda_1+\lambda_2)t} \int_0^\infty B(k, 0) \cos kx \, dk - \\
&\quad \int_0^\infty B(k, 0) \sum_{n=1}^\infty \frac{k^n}{n!} \frac{d}{dx} e^{-D_1 k^2 t} \, dk + \\
&\quad \int_0^\infty B(k, 0) \sum_{n=1}^\infty \frac{k^n}{n!} \frac{d}{dx} e^{-D_1 k^2 t} \sum_{n=1}^\infty \frac{k^{2n}}{2n!} \frac{d}{dx} \cos kx \, dk \\
&= e^{-(1+\lambda_1+\lambda_2)t} \int_0^\infty B(k, 0) \cos kx \, dk - \\
&\quad \sum_{n=1}^\infty \frac{1}{n!} \frac{d}{dx} e^{-D_1 k^2 t} \int_0^\infty B(k, 0) k^n \, dk + \\
&\quad \sum_{n=1}^\infty \frac{1}{n!} \frac{d}{dx} e^{-D_1 k^2 t} \sum_{n=1}^\infty \frac{1}{2n!} \frac{d}{dx} \cos kx \int_0^\infty B(k, 0) k^n k^{2n} dk
\end{aligned}$$

Sifat transformasi Fourier adalah

$$(-i)^n k^n B(k, 0) = \frac{\partial^n B(x, t)}{\partial x^n}$$

Sehingga diperoleh

$$\begin{aligned}
\mathcal{F}_c^{-1}[B(k, t)] &= e^{-(1+\lambda_1+\lambda_2)t} \left[\int_0^\infty B(k, 0) \cos kx \, dk - \right. \\
&\quad \sum_{n=1}^\infty \frac{1}{n!} \frac{d}{dx} e^{-D_1 k^2 t} (-i)^n \frac{\partial^n B(x, t)}{\partial x^n} + \\
&\quad \left. \sum_{n=1}^\infty \frac{1}{n!} \frac{d}{dx} e^{-D_1 k^2 t} \sum_{n=1}^\infty \frac{1}{2n!} \frac{d}{dx} \cos kx (-i)^n \frac{\partial^n B(x, t)}{\partial x^n} k^{2n} \right]
\end{aligned}$$

Pada kondisi batas

$$\left. \frac{\partial B}{\partial x} \right|_{(x, 0)} = 0$$

maka

$$\begin{aligned}
\mathcal{F}_c^{-1}[B(k, t)] &= e^{-(1+\lambda_1+\lambda_2)t} \left(\int_0^\infty B(k, 0) \cos kx \, dk \right) \\
&= e^{-(1+\lambda_1+\lambda_2)t} \cdot \mathcal{F}_c^{-1}[B(k, 0)]
\end{aligned}$$

Jadi diperoleh penyelesaian dari persamaan BCG adalah

$$B(x, t) = e^{-(1+\lambda_1+\lambda_2)t} B(x, 0)$$

2. Untuk solusi penyelesaian persamaan sel efektor diperoleh

$$\mathcal{F}\left(\frac{\partial E}{\partial t}\right) = D_2 \mathcal{F}\left(\frac{\partial^2 E}{\partial x^2}\right) - \mu \mathcal{F}(E) + \lambda_3 \mathcal{F}(E) - \lambda_4 \mathcal{F}(E) + \lambda_5 \mathcal{F}(E)$$

Sehingga

$$\begin{aligned} \int_{-\infty}^{\infty} e^{-ikx} \frac{\partial E}{\partial t} dx &= D_2 \left(\int_{-\infty}^{\infty} e^{-ikx} \frac{\partial^2 E}{\partial x^2} dx \right) - \mu \int_{-\infty}^{\infty} e^{-ikx} (E) dx + \\ &\quad \lambda_3 \int_{-\infty}^{\infty} e^{-ikx} (E) dx - \lambda_4 \int_{-\infty}^{\infty} e^{-ikx} (E) dx + \lambda_5 \int_{-\infty}^{\infty} e^{-ikx} (E) dx \end{aligned}$$

Maka

$$\begin{aligned} \frac{dE(k, t)}{dt} &= D_2 \left(-k^2 E(k, t) - \sqrt{\frac{2}{\pi}} E'(0) \right) - \mu E(k, t) + \lambda_3 E(k, t) - \\ &\quad \lambda_4 E(k, t) + \lambda_5 E(k, t) \\ &= -D_2 k^2 E(k, t) - \mu E(k, t) + \lambda_3 E(k, t) - \lambda_4 E(k, t) + \lambda_5 E(k, t) \\ &= -(D_2 k^2 + \mu - \lambda_3 + \lambda_4 - \lambda_5) E(k, t) \end{aligned}$$

atau

$$\frac{dE(k, t)}{dt} + (D_2 k^2 + \mu - \lambda_3 + \lambda_4 - \lambda_5) E(k, t) = 0$$

Misalkan

$$\begin{aligned} E(k, t) &= e^{mt} \\ E'(k, t) &= m e^{mt} \end{aligned}$$

Sehingga dapat diperoleh

$$\begin{aligned} m e^{mt} + (D_2 k^2 + \mu - \lambda_3 + \lambda_4 - \lambda_5) e^{mt} &= 0 \\ (m + (D_2 k^2 + \mu - \lambda_3 + \lambda_4 - \lambda_5)) e^{mt} &= 0 \end{aligned}$$

Karena $e^{mt} \neq 0$, maka $(m + (D_2 k^2 + \mu - \lambda_3 + \lambda_4 - \lambda_5)) = 0$

$$\begin{aligned} (m + (D_2 k^2 + \mu - \lambda_3 + \lambda_4 - \lambda_5)) &= 0 \\ m &= -(D_2 k^2 + \mu - \lambda_3 + \lambda_4 - \lambda_5) \end{aligned}$$

Sehingga diperoleh

$$E(k, t) = C e^{-(D_2 k^2 + \mu - \lambda_3 + \lambda_4 - \lambda_5)t}$$

Selanjutnya ditentukan nilai konstan C dengan $t = 0$ sehingga

$$\begin{aligned} E(k, 0) &= C e^{-(D_2 k^2 + \mu - \lambda_3 + \lambda_4 - \lambda_5)0} \\ E(k, 0) &= C \end{aligned}$$

Kemudian nilai C disubstitusikan ke $E(k, t)$ sehingga

$$E(k, t) = E(k, 0)e^{-(D_2 k^2 + \mu - \lambda_3 + \lambda_4 - \lambda_5)t}$$

Jadi diperoleh $E(k, t) = E(k, 0)e^{-(D_2 k^2 + \mu - \lambda_3 + \lambda_4 - \lambda_5)t}$

Untuk Invers Cosinus Fourier diperoleh sebagai berikut :

$$\mathcal{F}_c^{-1}[E(k, t)] = \mathcal{F}_c^{-1}[E(k, 0)e^{-(D_2 k^2 + \mu - \lambda_3 + \lambda_4 - \lambda_5)t}]$$

Sehingga diperoleh

$$\begin{aligned} \mathcal{F}_c^{-1}[E(k, t)] &= \int_0^\infty E(k, t) \cos kx \, dk \\ &= \int_0^\infty E(k, 0)e^{-(D_2 k^2 + \mu - \lambda_3 + \lambda_4 - \lambda_5)t} \cos kx \, dk \\ &= e^{-(\mu - \lambda_3 + \lambda_4 - \lambda_5)t} \int_0^\infty E(k, 0)e^{-D_2 k^2 t} \cos kx \, dk \\ &= e^{-(\mu - \lambda_3 + \lambda_4 - \lambda_5)t} \int_0^\infty E(k, 0) \left(1 - \sum_{n=1}^\infty \frac{k^n}{n!} \frac{d}{dx} e^{-D_2 k^2 t}\right) \cos kx \, dk \\ &= e^{-(\mu - \lambda_3 + \lambda_4 - \lambda_5)t} \int_0^\infty E(k, 0) \cos kx \, dk - \\ &\quad \int_0^\infty E(k, 0) \sum_{n=1}^\infty \frac{k^n}{n!} \frac{d}{dx} e^{-D_2 k^2 t} \cos kx \, dk \\ &= e^{-(\mu - \lambda_3 + \lambda_4 - \lambda_5)t} \int_0^\infty E(k, 0) \cos kx \, dk - \\ &\quad \int_0^\infty E(k, 0) \sum_{n=1}^\infty \frac{k^n}{n!} \frac{d}{dx} e^{-D_2 k^2 t} \left(1 - \sum_{n=1}^\infty \frac{k^{2n}}{2n!} \frac{d}{dx} \cos kx\right) dk \\ &= e^{-(\mu - \lambda_3 + \lambda_4 - \lambda_5)t} \int_0^\infty E(k, 0) \cos kx \, dk - \\ &\quad \int_0^\infty \left(E(k, 0) \sum_{n=1}^\infty \frac{k^n}{n!} \frac{d}{dx} e^{-D_2 k^2 t} - \right. \\ &\quad \left. E(k, 0) \sum_{n=1}^\infty \frac{k^n}{n!} \frac{d}{dx} e^{-D_2 k^2 t} \sum_{n=1}^\infty \frac{k^{2n}}{2n!} \frac{d}{dx} \cos kx\right) dk \\ &= e^{-(\mu - \lambda_3 + \lambda_4 - \lambda_5)t} \int_0^\infty E(k, 0) \cos kx \, dk - \\ &\quad \int_0^\infty E(k, 0) \sum_{n=1}^\infty \frac{k^n}{n!} \frac{d}{dx} e^{-D_2 k^2 t} dk - \\ &\quad \int_0^\infty E(k, 0) \sum_{n=1}^\infty \frac{k^n}{n!} \frac{d}{dx} e^{-D_2 k^2 t} \sum_{n=1}^\infty \frac{k^{2n}}{2n!} \frac{d}{dx} \cos kx \, dk \\ &= e^{-(\mu - \lambda_3 + \lambda_4 - \lambda_5)t} \int_0^\infty E(k, 0) \cos kx \, dk - \\ &\quad \sum_{n=1}^\infty \frac{1}{n!} \frac{d}{dx} e^{-D_2 k^2 t} \int_0^\infty E(k, 0) k^n \, dk - \\ &\quad \sum_{n=1}^\infty \frac{1}{n!} \frac{d}{dx} e^{-D_2 k^2 t} \sum_{n=1}^\infty \frac{1}{2n!} \frac{d}{dx} \cos kx \int_0^\infty E(k, 0) k^n k^{2n} dk \end{aligned}$$

Sifat transformasi Fourier adalah

$$(-i)^n k^n E(k, 0) = \frac{\partial^n E(x, t)}{\partial x^n}$$

Sehingga diperoleh

$$\begin{aligned}\mathcal{F}_c^{-1}[E(k, t)] &= e^{-(\mu-\lambda_3+\lambda_4-\lambda_5)t} \left[\int_0^\infty E(k, 0) \cos kx \, dk - \right. \\ &\quad \left. \sum_{n=1}^\infty \frac{1}{n!} \frac{d}{dk} e^{-D_2 k^2 t} (-i)^n \frac{\partial^n E(x, t)}{\partial x^n} - \right. \\ &\quad \left. \sum_{n=1}^\infty \frac{1}{n!} \frac{d}{dk} e^{-D_2 k^2 t} \sum_{n=1}^\infty \frac{1}{2n!} \frac{d}{dx} \cos kx (-i)^n \frac{\partial^n E(x, t)}{\partial x^n} k^{2n} \right]\end{aligned}$$

Pada kondisi batas

$$\left. \frac{\partial E}{\partial x} \right|_{(x,0)} = 0$$

$$\begin{aligned}\mathcal{F}_c^{-1}[E(k, t)] &= e^{-(\mu-\lambda_3+\lambda_4-\lambda_5)t} \int_0^\infty E(k, 0) \cos kx \, dk \\ &= e^{-(\mu-\lambda_3+\lambda_4-\lambda_5)t} \cdot \mathcal{F}_c^{-1}[E(k, 0)]\end{aligned}$$

Jadi diperoleh solusi dari persamaan sel efektor adalah

$$E(x, t) = e^{-(\mu-\lambda_3+\lambda_4-\lambda_5)t} E(x, 0)$$

3. Untuk solusi penyelesaian persamaan sel kanker yang sudah terinfeksi BCG diperoleh

$$\mathcal{F} \left(\frac{\partial T_i}{\partial t} \right) = D_3 \mathcal{F} \left(\frac{\partial^2 T_i}{\partial x^2} \right) - \lambda_6 \mathcal{F}(T_i) + \lambda_2 \mathcal{F}(T_i)$$

Sehingga

$$\int_{-\infty}^\infty e^{-ikx} \frac{\partial T_i}{\partial t} \, dx = D_3 \left(\int_{-\infty}^\infty e^{-ikx} \frac{\partial^2 T_i}{\partial x^2} \, dx \right) - \lambda_6 \int_{-\infty}^\infty e^{-ikx} (T_i) \, dx + \lambda_2 \int_{-\infty}^\infty e^{-ikx} (T_i) \, dx$$

Maka

$$\begin{aligned}\frac{dT_i(k, t)}{dt} &= D_3 \left(-k^2 T_i(k, t) - \sqrt{\frac{2}{\pi}} T_i'(0) \right) - \lambda_6 T_i(k, t) + \lambda_2 T_i(k, t) \\ &= -D_3 k^2 T_i(k, t) - \lambda_6 T_i(k, t) + \lambda_2 T_i(k, t) \\ &= -(D_3 k^2 + \lambda_6 - \lambda_2) T_i(k, t)\end{aligned}$$

atau

$$\frac{dT_i(k, t)}{dt} + (D_3 k^2 + \lambda_6 - \lambda_2) T_i(k, t) = 0$$

Misalkan

$$T_i(k, t) = e^{mt}$$

$$T_i'(k, t) = m e^{mt}$$

Sehingga dapat diperoleh

$$\begin{aligned}m e^{mt} + (D_3 k^2 + \lambda_6 - \lambda_2) e^{mt} &= 0 \\ (m + (D_3 k^2 + \lambda_6 - \lambda_2)) e^{mt} &= 0\end{aligned}$$

Karena $e^{mt} \neq 0$, maka $(m + (D_3 k^2 + \lambda_6 - \lambda_2)) = 0$

$$(m + (D_3 k^2 + \lambda_6 - \lambda_2)) = 0$$

$$m = -(D_3 k^2 + \lambda_6 - \lambda_2)$$

Sehingga diperoleh

$$T_i(k, t) = C e^{-(D_3 k^2 + \lambda_6 - \lambda_2)t}$$

Selanjutnya ditentukan nilai konstan C dengan $t = 0$ sehingga

$$T_i(k, 0) = C e^{-(D_3 k^2 + \lambda_6 - \lambda_2)0}$$

$$T_i(k, 0) = C$$

Kemudian nilai C disubstitusikan ke $T_i(k, t)$ sehingga

$$T_i(k, t) = T_i(k, 0) e^{-(D_3 k^2 + \lambda_6 - \lambda_2)t}$$

Jadi diperoleh $T_i(k, t) = T_i(k, 0) e^{-(D_3 k^2 + \lambda_6 - \lambda_2)t}$

Untuk Invers Cosinus Fourier diperoleh sebagai berikut :

$$\mathcal{F}_c^{-1}[T_i(k, t)] = \mathcal{F}_c^{-1}[T_i(k, 0) e^{-(D_3 k^2 + \lambda_6 - \lambda_2)t}]$$

Sehingga diperoleh

$$\begin{aligned} \mathcal{F}_c^{-1}[T_i(k, t)] &= \int_0^\infty T_i(k, t) \cos kx \, dk \\ &= \int_0^\infty T_i(k, 0) e^{-(D_3 k^2 + \lambda_6 - \lambda_2)t} \cos kx \, dk \\ &= e^{-(\lambda_6 - \lambda_2)t} \int_0^\infty T_i(k, 0) e^{-D_3 k^2 t} \cos kx \, dk \\ &= e^{-(\lambda_6 - \lambda_2)t} \int_0^\infty T_i(k, 0) \left(1 - \sum_{n=1}^\infty \frac{k^n}{n!} \frac{d}{dx} e^{-D_3 k^2 t}\right) \cos kx \, dk \\ &= e^{-(\lambda_6 - \lambda_2)t} \int_0^\infty T_i(k, 0) \cos kx \, dk - \\ &\quad \int_0^\infty T_i(k, 0) \sum_{n=1}^\infty \frac{k^n}{n!} \frac{d}{dx} e^{-D_3 k^2 t} \cos kx \, dk \\ &= e^{-(\lambda_6 - \lambda_2)t} \int_0^\infty T_i(k, 0) \cos kx \, dk - \\ &\quad \int_0^\infty T_i(k, 0) \sum_{n=1}^\infty \frac{k^n}{n!} \frac{d}{dx} e^{-D_3 k^2 t} \left(1 - \sum_{n=1}^\infty \frac{k^{2n}}{2n!} \frac{d}{dx} \cos kx\right) dk \\ &= e^{-(\lambda_6 - \lambda_2)t} \int_0^\infty T_i(k, 0) \cos kx \, dk - \\ &\quad \int_0^\infty \left(T_i(k, 0) \sum_{n=1}^\infty \frac{k^n}{n!} \frac{d}{dx} e^{-D_3 k^2 t} - \right. \\ &\quad \left. T_i(k, 0) \sum_{n=1}^\infty \frac{k^n}{n!} \frac{d}{dx} e^{-D_3 k^2 t} \sum_{n=1}^\infty \frac{k^{2n}}{2n!} \frac{d}{dx} \cos kx\right) dk \\ &= e^{-(\lambda_6 - \lambda_2)t} \int_0^\infty T_i(k, 0) \cos kx \, dk - \\ &\quad \int_0^\infty T_i(k, 0) \sum_{n=1}^\infty \frac{k^n}{n!} \frac{d}{dx} e^{-D_3 k^2 t} dk + \\ &\quad \int_0^\infty T_i(k, 0) \sum_{n=1}^\infty \frac{k^n}{n!} \frac{d}{dx} e^{-D_3 k^2 t} \sum_{n=1}^\infty \frac{k^{2n}}{2n!} \frac{d}{dx} \cos kx \, dk \end{aligned}$$

$$= e^{-(\lambda_6 - \lambda_2)t} \int_0^\infty T_i(k, 0) \cos kx \, dk - \sum_{n=1}^\infty \frac{1}{n!} \frac{d}{dx} e^{-D_3 k^2 t} \int_0^\infty T_i(k, 0) k^n \, dk +$$

$$\sum_{n=1}^\infty \frac{1}{n!} \frac{d}{dk} e^{-D_3 k^2 t} \sum_{n=1}^\infty \frac{1}{2n!} \frac{d}{dx} \cos kx \int_0^\infty T_i(k, 0) k^n k^{2n} \, dk$$

Sifat transformasi Fourier adalah

$$(-i)^n k^n T_i(k, 0) = \frac{\partial^n T_i(x, t)}{\partial x^n}$$

Sehingga diperoleh

$$\mathcal{F}_c^{-1}[T_i(k, t)] = e^{-(\lambda_6 - \lambda_2)t} \left[\int_0^\infty T_i(k, 0) \cos kx \, dk - \right.$$

$$\left. \sum_{n=1}^\infty \frac{1}{n!} \frac{d}{dk} e^{-D_3 k^2 t} (-i)^n \frac{\partial^n T_i(x, t)}{\partial x^n} + \right.$$

$$\left. \sum_{n=1}^\infty \frac{1}{n!} \frac{d}{dk} e^{-D_3 k^2 t} \sum_{n=1}^\infty \frac{1}{2n!} \frac{d}{dx} \cos kx (-i)^n \frac{\partial^n T_i(x, t)}{\partial x^n} k^{2n} \right]$$

$$\mathcal{F}_c^{-1}[T_i(k, t)] = e^{-(\lambda_6 - \lambda_2)t} \left(\int_0^\infty T_i(k, 0) \cos kx \, dk \right)$$

$$= e^{-(\lambda_6 - \lambda_2)t} \cdot \mathcal{F}_c^{-1}[T_i(k, 0)]$$

Jadi diperoleh solusi dari persamaan sel efektor adalah

$$T_i(x, t) = e^{-(\lambda_6 - \lambda_2)t} T_i(x, 0)$$

4. Untuk solusi penyelesaian persamaan sel kanker yang belum terinfeksi BCG diperoleh

$$\mathcal{F} \left(\frac{\partial T_u}{\partial t} \right) = D_4 \mathcal{F} \left(\frac{\partial^2 T_u}{\partial x^2} \right) - \lambda_2 \mathcal{F}(T_u) + r \mathcal{F}(T_u)$$

Sehingga

$$\int_{-\infty}^{\infty} e^{-ikx} \frac{\partial T_u}{\partial t} \, dx = D_4 \left(\int_{-\infty}^{\infty} e^{-ikx} \frac{\partial^2 T_u}{\partial x^2} \, dx \right) - \lambda_2 \int_{-\infty}^{\infty} e^{-ikx} (T_u) \, dx + r \int_{-\infty}^{\infty} e^{-ikx} (T_i) \, dx$$

Maka

$$\frac{dT_u(k, t)}{dt} = D_4 \left(-k^2 T_u(k, t) - \sqrt{\frac{2}{\pi}} T_u'(0) \right) - \lambda_2 T_u(k, t) + r T_u(k, t)$$

$$= -D_4 k^2 T_u(k, t) - \lambda_2 T_u(k, t) + r T_u(k, t)$$

$$= -(D_4 k^2 + \lambda_2 - r) T_u(k, t)$$

atau

$$\frac{dT_u(k, t)}{dt} + (D_4 k^2 + \lambda_2 - r) T_u(k, t) = 0$$

Misalkan

$$T_u(k, t) = e^{mt}$$

$$T_u'(k, t) = m e^{mt}$$

Sehingga dapat diperoleh

$$me^{mt} + (D_4k^2 + \lambda_2 - r)e^{mt} = 0$$

$$(m + (D_4k^2 + \lambda_2 - r))e^{mt} = 0$$

Karena $e^{mt} \neq 0$, maka $(m + (D_4k^2 + \lambda_2 - r)) = 0$

$$(m + (D_4k^2 + \lambda_2 - r)) = 0$$

$$m = -(D_4k^2 + \lambda_2 - r)$$

Sehingga diperoleh

$$T_u(k, t) = Ce^{-(D_4k^2 + \lambda_2 - r)t}$$

Selanjutnya ditentukan nilai konstan C dengan $t = 0$ sehingga

$$T_u(k, 0) = Ce^{-(D_4k^2 + \lambda_2 - r)0}$$

$$T_u(k, 0) = C$$

Kemudian nilai C disubstitusikan ke $T_u(k, t)$ sehingga

$$T_u(k, t) = T_u(k, 0)e^{-(D_4k^2 + \lambda_2 - r)t}$$

Jadi diperoleh $T_u(k, t) = T_u(k, 0)e^{-(D_4k^2 + \lambda_2 - r)t}$

Untuk Invers Cosinus Fourier diperoleh sebagai berikut :

$$\mathcal{F}_c^{-1}[T_u(k, t)] = \mathcal{F}_c^{-1}[e^{-(D_4k^2 + \lambda_2 - r)t}]$$

Sehingga diperoleh

$$\begin{aligned} \mathcal{F}_c^{-1}[T_u(k, t)] &= \int_0^\infty T_u(k, t) \cos kx \, dk \\ &= \int_0^\infty T_u(k, 0)e^{-(D_4k^2 + \lambda_2 - r)t} \cos kx \, dk \\ &= e^{-(\lambda_2 - r)t} \int_0^\infty T_u(k, 0)e^{-D_4k^2t} \cos kx \, dk \\ &= e^{-(\lambda_2 - r)t} \int_0^\infty T_u(k, 0) \left(1 - \sum_{n=1}^\infty \frac{k^n}{n!} \frac{d}{dx} e^{-D_4k^2t}\right) \cos kx \, dk \\ &= e^{-(\lambda_2 - r)t} \int_0^\infty T_u(k, 0) \cos kx \, dk - \\ &\quad \int_0^\infty T_u(k, 0) \sum_{n=1}^\infty \frac{k^n}{n!} \frac{d}{dx} e^{-D_4k^2t} \cos kx \, dk \\ &= e^{-(\lambda_2 - r)t} \int_0^\infty T_u(k, 0) \cos kx \, dk - \\ &\quad \int_0^\infty T_u(k, 0) \sum_{n=1}^\infty \frac{k^n}{n!} \frac{d}{dx} e^{-D_4k^2t} \left(1 - \sum_{n=1}^\infty \frac{k^{2n}}{2n!} \frac{d}{dx} \cos kx\right) dk \\ &= e^{-(\lambda_2 - r)t} \int_0^\infty T_u(k, 0) \cos kx \, dk - \\ &\quad \int_0^\infty \left(T_u(k, 0) \sum_{n=1}^\infty \frac{k^n}{n!} \frac{d}{dx} e^{-D_4k^2t} - \right. \\ &\quad \left. T_u(k, 0) \sum_{n=1}^\infty \frac{k^n}{n!} \frac{d}{dx} e^{-D_4k^2t} \sum_{n=1}^\infty \frac{k^{2n}}{2n!} \frac{d}{dx} \cos kx\right) dk \end{aligned}$$

$$= e^{-(\lambda_2-r)t} \int_0^\infty T_u(k, 0) \cos kx \, dk - \int_0^\infty T_u(k, 0) \sum_{n=1}^\infty \frac{k^n}{n!} \frac{d}{dx} e^{-D_4 k^2 t} dk +$$

$$\int_0^\infty T_u(k, 0) \sum_{n=1}^\infty \frac{k^n}{n!} \frac{d}{dx} e^{-D_4 k^2 t} \sum_{n=1}^\infty \frac{k^{2n}}{2n!} \frac{d}{dx} \cos kx \, dk$$

Sifat transformasi Fourier adalah

$$(-i)^n k^n T_u(k, 0) = \frac{\partial^n T_u(x, t)}{\partial x^n}$$

Sehingga diperoleh

$$\mathcal{F}_c^{-1}[T_u(k, t)] = e^{-(\lambda_2-r)t} \left[\int_0^\infty T_u(k, 0) \cos kx \, dk - \right.$$

$$\sum_{n=1}^\infty \frac{1}{n!} \frac{d}{dk} e^{-D_4 k^2 t} (-i)^n \frac{\partial^n T_u(x, t)}{\partial x^n} +$$

$$\left. \sum_{n=1}^\infty \frac{1}{n!} \frac{d}{dx} e^{-D_4 k^2 t} \sum_{n=1}^\infty \frac{1}{2n!} \frac{d}{dx} \cos kx (-i)^n \frac{\partial^n T_u(x, t)}{\partial x^n} k^{2n} \right]$$

$$\mathcal{F}_c^{-1}[T_u(k, t)] = e^{-(\lambda_2-r)t} \left(\int_0^\infty T_u(k, 0) \cos kx \, dk \right)$$

$$= e^{-(\lambda_2-r)t} \cdot \mathcal{F}_c^{-1}[T_u(k, 0)]$$

Jadi diperoleh solusi dari persamaan sel efektor adalah

$$T_u(x, t) = e^{-(\lambda_2-r)t} T_u(x, 0)$$

Langkah-langkah menentukan model sistem adalah model dinamis sebagai berikut :

a. Persamaan BCG

Perhatikan solusi yang didefinisikan sebagai berikut :

$B(x, t) = e^{-(1+\lambda_1+\lambda_2)t} B(x, 0)$ bergerak dari tempat satu ke tempat lainnya pada interval waktu $t_1 \leq t \leq s$, jika $\pi(B(x, t), 0) = B(x, t)$ adalah penyelesaian dari model selanjutnya $B(x, t)$ adalah aliran kontinu global jika memenuhi $\pi(\pi(B(x, t), t_1), s) = \pi(B(x, t), t_1 + s)$. Karena $B(x, t)$ bergerak pada interval $0 \leq t \leq t_1 + s$ dapat diperoleh

$$B(x, t_1 + s) = B(x, t_1) e^{-(1+\lambda_1+\lambda_2)t} < B(x, t_1) \quad \text{atau} \quad \pi(B(x, t), t_1 + s) = \pi(\pi(B(x, t), t_1), s).$$

Misalkan $B(x, t)$ bergerak pada interval $0 \leq t_1 + s \leq t$ atau $0 \leq t_1 \leq t - s$ sebelum t , jadi $B(x, t - s) = \left(e^{-(1+\lambda_1+\lambda_2)t} B(x, 0) \right) \left(e^{-(1+\lambda_1+\lambda_2)s} B(x, 0) \right)$, sehingga $B(x, t)$ bergerak meningkatkan penyebaran untuk melawan sel kanker sehingga

$$B(x, t - s) = e^{-(1+\lambda_1+\lambda_2)t} B(x, t) = \pi(\pi(B(x, t_1), t), s)$$

dan diperoleh

$$\pi(\pi(B(x, t_1), t), s) = \pi(B(x, t_1), t - s) \text{ atau}$$

$$\pi(\pi(B(x, t), t_1), s) = \pi(B(x, t), t_1 + s)$$

b. Persamaan Sel Efektor

Perhatikan solusi yang didefinisikan sebagai berikut :

$E(x, t) = e^{-(\mu-\lambda_3+\lambda_4-\lambda_5)t} E(x, 0)$ bergerak dari tempat satu ke tempat lainnya pada interval waktu $t_1 \leq t \leq s$, jika $\pi(E(x, t), 0) = E(x, t)$ adalah penyelesaian dari model. Selanjutnya $E(x, t)$ adalah aliran kontinu global jika memenuhi $\pi(\pi(E(x, t), t_1), s) = \pi(E(x, t), t_1 + s)$. Karena $E(x, t)$ bergerak pada interval $0 \leq t \leq t_1 + s$ dapat diperoleh

$$E(x, t_1 + s) = e^{-(\mu-\lambda_3+\lambda_4-\lambda_5)t} E(x, t_1) < E(x, t_1) \quad \text{atau} \quad \pi(E(x, t), t_1 + s) = \pi(\pi(E(x, t), t_1), s).$$

Misalkan $E(x, t)$ bergerak pada interval $0 \leq t_1 + s \leq t$ atau $0 \leq t_1 \leq t - s$ sebelum t , jadi $E(x, t - s) = (e^{-(\mu-\lambda_3+\lambda_4-\lambda_5)t})(e^{-(\mu-\lambda_3+\lambda_4-\lambda_5)s})E(x, 0)$, sehingga $E(x, t)$ bergerak meningkatkan penyebaran untuk melawan sel kanker sehingga

$$E(x, t - s) = (e^{-(\mu-\lambda_3+\lambda_4-\lambda_5)s})E(x, t) = \pi(\pi(E(x, t_1), t), s)$$

dan diperoleh

$$\pi(\pi(E(x, t_1), t), s) = \pi(E(x, t_1), t - s) \text{ atau}$$

$$\pi(\pi(E(x, t), t_1), s) = \pi(E(x, t), t_1 + s)$$

c. Persamaan Sel Kanker yang Terinfeksi BCG

Perhatikan solusi yang didefinisikan sebagai berikut :

$T_i(x, t) = e^{-(\lambda_6-\lambda_2)t} T_i(x, 0)$ bergerak dari tempat satu ke tempat lainnya pada interval waktu $t_1 \leq t \leq s$, jika $\pi(T_i(x, t), 0) = T_i(x, t)$ adalah penyelesaian dari model. Selanjutnya $T_i(x, t)$ adalah aliran kontinu global jika memenuhi $\pi(\pi(T_i(x, t), t_1), s) = \pi(T_i(x, t), t_1 + s)$. Karena $T_i(x, t)$ bergerak pada interval $0 \leq t \leq t_1 + s$ dapat diperoleh

$$T_i(x, t_1 + s) = e^{-(\lambda_6-\lambda_2)t} T_i(x, t_1) < T_i(x, t_1) \quad \text{atau} \quad \pi(T_i(x, t), t_1 + s) = \pi(\pi(T_i(x, t), t_1), s).$$

Misalkan $E(x, t)$ bergerak pada interval $0 \leq t_1 + s \leq t$ atau $0 \leq t_1 \leq t - s$ sebelum t , jadi $T_i(x, t - s) = (e^{-(\lambda_6 - \lambda_2)t})(e^{-(\lambda_6 - \lambda_2)s})T_i(x, 0)$, sehingga $T_i(x, t)$ bergerak meningkatkan penyebaran untuk melawan BCG dan sel efektor sehingga

$$T_i(x, t - s) = (e^{-(\lambda_6 - \lambda_2)s})T_i(x, t) = \pi(\pi(T_i(x, t_1), t), s)$$

dan diperoleh

$$\pi(\pi(T_i(x, t_1), t), s) = \pi(T_i(x, t_1), t - s) \text{ atau}$$

$$\pi(\pi(T_i(x, t), t_1), s) = \pi(T_i(x, t), t_1 + s)$$

d. Persamaan Sel Kanker yang Belum Terinfeksi BCG

$T_u(x, t) = e^{-(\lambda_2 - r)t}T_u(x, 0)$ bergerak dari tempat satu ke tempat lainnya pada interval waktu $t_1 \leq t \leq s$, jika $\pi(T_u(x, t), 0) = T_u(x, t)$ adalah penyelesaian dari model. Selanjutnya $T_u(x, t)$ adalah aliran kontinu global jika memenuhi $\pi(\pi(T_u(x, t), t_1), s) = \pi(T_u(x, t), t_1 + s)$. Karena $T_u(x, t)$ bergerak pada interval $0 \leq t \leq t_1 + s$ dapat diperoleh

$$T_u(x, t_1 + s) = e^{-(\lambda_2 - r)t}T_u(x, t_1) < T_u(x, t_1) \quad \text{atau} \quad \pi(T_u(x, t), t_1 + s) = \pi(\pi(T_u(x, t), t_1), s).$$

Misalkan $E(x, t)$ bergerak pada interval $0 \leq t_1 + s \leq t$ atau $0 \leq t_1 \leq t - s$ sebelum t , jadi $T_u(x, t - s) = (e^{-(\lambda_2 - r)t})(e^{-(\lambda_2 - r)s})T_u(x, 0)$, sehingga $T_u(x, t)$ bergerak meningkatkan penyebaran untuk melawan BCG dan sel efektor sehingga

$$T_u(x, t - s) = (e^{-(\lambda_2 - r)s})T_u(x, t) = \pi(\pi(T_u(x, t_1), t), s)$$

dan diperoleh

$$\pi(\pi(T_u(x, t_1), t), s) = \pi(T_u(x, t_1), t - s) \text{ atau}$$

$$\pi(\pi(T_u(x, t), t_1), s) = \pi(T_u(x, t), t_1 + s)$$

Berdasarkan aliran tersebut, berarti bahwa pada model matematika imunoterapi BCG dalam kanker kandung kemih *superficial* mempunyai aliran kontinu dan model merupakan sistem yang dinamis. Pada sistem tersebut mempunyai penyelesaian positif, serta eksistensi dan ketunggalan berarti bahwa sistem dalam keadaan *well-posed*.

Selanjutnya, akan ditunjukkan analisis persistensi pada sistem. Pada aliran kontinu suatu fungsi yang dibangun dari model sistem dapat digunakan sebagai indikator dari dinamika sistem yang bermakna sebagai gerakan BCG dan sel efektor dalam suatu ruang. Penyebaran imunoterapi terjadi karena gerakan dinamis dari populasi BCG dan sel efektor pada satu sel kanker maupun bergerak pada sel kanker lainnya.

4.7 Analisis Persistensi

Kemampuan imunoterapi menyebar secara global atau lokal dengan transmisi melalui kontak sel bergantung pada tingkat pengaruh imunoterapi itu sendiri. Jika terjadi kepunahan pada subpopulasi sel kanker sebagai akibat dari penyebaran imunoterapi untuk jangka waktu yang berhingga maka dapat dipastikan bahwa imunoterapi tersebut mempunyai pengaruh yang tinggi.

Asumsikan bahwa imunoterapi mempunyai pengaruh tinggi, yang berarti bahwa imunoterapi dalam kandung kemih dapat menyebar, sehingga mengakibatkan sel kanker mati. Adapun analisis persistensi terhadap imunoterapi bertujuan untuk dapat mengetahui pengaruh imunoterapi terhadap sistem yang dibangun pada model.

Misalkan X ruang metrik dengan d sebagai metrik dan $C(\Omega, R) \subset X$ adalah himpunan fungsi kontinu dan terbatas dengan $x \in \Omega \subset R$ dan $t \in R$ maka fungsi-fungsi kontinu bernilai positif dari model sistem didefinisikan sebagai

$$C^+(\Omega, R) = \{\phi(x, t) \in C(\Omega, R) | \phi(x, t) > 0, \forall x \in R\},$$

Perhatikan model yang didefinisikan bahwa $F: C(\Omega, R) \rightarrow (\Omega, R)$ dan $\mathcal{F} = (C, R, \pi)$ sebagai aliran kontinu pada $C(\Omega, R)$ maka untuk menunjukkan persistensi dari penyebaran virus terhadap sistem digunakan definisi jika terdapat $\varepsilon_0 > 0$ sedemikian hingga untuk semua $x \in \dot{\Omega} \liminf_{t \rightarrow \infty} d(\pi(x, t), \partial C) > \varepsilon_0$ maka aliran \mathcal{F} disebut *strongly* persisten uniform dan $x \in \dot{\Omega} \limsup_{t \rightarrow \infty} d(\pi(x, t), \partial C) > \varepsilon_0$ maka aliran \mathcal{F} disebut *weakly* persisten uniform.

1. Didefinisikan metrik d adalah kontak sel efektor dengan BCG.

Jika subpopulasi sel efektor dengan BCG berada pada daerah persekitaran, sedangkan sel yang berada pada daerah terbatas dengan sel yang berada pada daerah interior maka kontak yang terjadi dapat menimbulkan transmisi minimum berarti

$d_{\min}\{\alpha E(x, t)B(x, t)\}_{\max}$ terdapat sel efektor terinfeksi besar dan $d_{\max}\{\alpha E(x, t)B(x, t)\}_{\min}$ terdapat sel efektor terinfeksi kecil.

Misalkan $E(x, t) = \pi(x, t), B(x, t) \in \partial C$ dan $\forall x \in \Omega$ maka $d(\pi(x, t), \partial C) = (E(x, t), B(x, t)) = \int_{\Omega} |E(x, t) - B(x, t)| dx$.

Misalkan.

$$E(x, 0) = E(0)e^{(\mu - \lambda_3 + \lambda_4 - \lambda_5)x}$$

$$B(x, 0) = B(0)e^{(1 + \lambda_1 + \lambda_2)x}$$

Sehingga diperoleh

$$E(x, t) = E(0)e^{-(\mu - \lambda_3 + \lambda_4 - \lambda_5)t} e^{(\mu - \lambda_3 + \lambda_4 - \lambda_5)x}$$

$$B(x, t) = B(0)e^{-(1 + \lambda_1 + \lambda_2)t} e^{(1 + \lambda_1 + \lambda_2)x}$$

$$d(E(x, t), B(x, t)) = \int_{\Omega} |E(x, t) - B(x, t)| dx$$

$$|E(x, t) - B(x, t)| = |E(0)e^{-(\mu - \lambda_3 + \lambda_4 - \lambda_5)t} e^{(\mu - \lambda_3 + \lambda_4 - \lambda_5)x} - B(0)e^{-(1 + \lambda_1 + \lambda_2)t} e^{(1 + \lambda_1 + \lambda_2)x}|$$

- a. Diasumsikan sel efektor lebih besar daripada BCG sehingga dapat ditunjukkan
Jika $E(x, t) \geq B(x, t)$ maka

$$|E(x, t) - B(x, t)| = |E(0)e^{-(\mu - \lambda_3 + \lambda_4 - \lambda_5)t} e^{(\mu - \lambda_3 + \lambda_4 - \lambda_5)x} - B(0)e^{-(1 + \lambda_1 + \lambda_2)t} e^{(1 + \lambda_1 + \lambda_2)x}|$$

$$d(E(x, t), B(x, t)) = \int_{\Omega} |E(x, t) - B(x, t)| dx$$

$$= \int_{\Omega} |E(0)e^{-(\mu - \lambda_3 + \lambda_4 - \lambda_5)t} e^{(\mu - \lambda_3 + \lambda_4 - \lambda_5)x} -$$

$$B(0)e^{-(1 + \lambda_1 + \lambda_2)t} e^{(1 + \lambda_1 + \lambda_2)x}| dx$$

$$= \frac{1}{(\mu - \lambda_3 + \lambda_4 - \lambda_5)} e^{-(\mu - \lambda_3 + \lambda_4 - \lambda_5)t} e^{(\mu - \lambda_3 + \lambda_4 - \lambda_5)x} E(0) -$$

$$\frac{1}{(1 + \lambda_1 + \lambda_2)} e^{-(1 + \lambda_1 + \lambda_2)t} e^{(1 + \lambda_1 + \lambda_2)x} B(0)$$

$$= \frac{1}{(\mu - \lambda_3 + \lambda_4 - \lambda_5)} e^{-(\mu - \lambda_3 + \lambda_4 - \lambda_5)t + (\mu - \lambda_3 + \lambda_4 - \lambda_5)x} E(0) -$$

$$\frac{1}{(1 + \lambda_1 + \lambda_2)} e^{-(1 + \lambda_1 + \lambda_2)t + (1 + \lambda_1 + \lambda_2)x} B(0)$$

Penyebaran sel kanker yang telah terinfeksi BCG terjadi interaksi antara subpopulasi $E(0)$ dengan $B(0)$, sehingga perubahan yang terjadi pada masing-masing sel mencerminkan ukuran dari $d(E(x, t), B(x, t))$.

Untuk $t \rightarrow \infty$ terjadi perubahan subpopulasi $E(x, t)$ dan $B(x, t)$

Sedemikian hingga jika $E(0)e^{-(\mu-\lambda_3+\lambda_4-\lambda_5)t} \underset{maks}{=} N_1$ dan

$B(0)e^{-(1+\lambda_1+\lambda_2)t} \underset{min}{=} M_1$ maka

$$\sup d(E(x, t), B(x, t)) = \frac{1}{(\mu-\lambda_3+\lambda_4-\lambda_5)} e^{-(\mu-\lambda_3+\lambda_4-\lambda_5)t+(\mu-\lambda_3+\lambda_4-\lambda_5)x} E(0) - \frac{1}{(1+\lambda_1+\lambda_2)} e^{-(1+\lambda_1+\lambda_2)t+(1+\lambda_1+\lambda_2)x} B(0)$$

$$\begin{aligned} \limsup_{t \rightarrow \infty} d(E(x, t), B(x, t)) &= \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{e^{(\mu-\lambda_3+\lambda_4-\lambda_5)x}}{(\mu-\lambda_3+\lambda_4-\lambda_5)} N_1 - \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{(1+\lambda_1+\lambda_2)x}{(1+\lambda_1+\lambda_2)} M_1 \\ &= \frac{e^{(\mu-\lambda_3+\lambda_4-\lambda_5)x}}{(\mu-\lambda_3+\lambda_4-\lambda_5)} N_1 > \varepsilon_0 \end{aligned}$$

Untuk sebarang $E(x, t)$ dan $B(x, t)$ terdapat bilangan positif $\varepsilon_0 = N_1$ sehingga

$\limsup_{t \rightarrow \infty} d(E(x, t), B(x, t)) > \varepsilon_0 = N_1$, dengan demikian disebut *weakly* persisten

uniform terhadap sistem.

- b. Diasumsikan BCG lebih besar dari pada sel efektor sehingga dapat ditunjukkan

Jika $E(x, t) < B(x, t)$ maka

$$\begin{aligned} |E(x, t) - B(x, t)| &= |B(0)e^{-(1+\lambda_1+\lambda_2)t} e^{(1+\lambda_1+\lambda_2)x} - E(0)e^{-(\mu-\lambda_3+\lambda_4-\lambda_5)t} e^{(\mu-\lambda_3+\lambda_4-\lambda_5)x}| \\ d(E(x, t), B(x, t)) &= \int_{\Omega} |E(x, t) - B(x, t)| dx \\ &= \int_{\Omega} |B(0)e^{-(1+\lambda_1+\lambda_2)t} e^{(1+\lambda_1+\lambda_2)x} - E(0)e^{-(\mu-\lambda_3+\lambda_4-\lambda_5)t} e^{(\mu-\lambda_3+\lambda_4-\lambda_5)x}| dx \\ &= \frac{1}{(1+\lambda_1+\lambda_2)} e^{-(1+\lambda_1+\lambda_2)t+(1+\lambda_1+\lambda_2)x} B(0) - \frac{1}{(\mu-\lambda_3+\lambda_4-\lambda_5)} e^{-(\mu-\lambda_3+\lambda_4-\lambda_5)t+(\mu-\lambda_3+\lambda_4-\lambda_5)x} E(0) \end{aligned}$$

Untuk $t \rightarrow \infty$ terjadi perubahan subpopulasi $E(x, t)$ dan $B(x, t)$

Sedemikian hingga jika $E(0)e^{-(\mu-\lambda_3+\lambda_4-\lambda_5)t} \underset{min}{=} W_1$ dan

$B(0)e^{-(1+\lambda_1+\lambda_2)t} \underset{maks}{=} Z_1$ maka

$$\begin{aligned} \inf d(E(x, t), B(x, t)) &= \frac{1}{(1+\lambda_1+\lambda_2)} e^{-(1+\lambda_1+\lambda_2)t+(1+\lambda_1+\lambda_2)x} B(0) - \frac{1}{(\mu-\lambda_3+\lambda_4-\lambda_5)} e^{-(\mu-\lambda_3+\lambda_4-\lambda_5)t+(\mu-\lambda_3+\lambda_4-\lambda_5)x} E(0) \\ \liminf_{t \rightarrow \infty} d(E(x, t), B(x, t)) &= \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{(1+\lambda_1+\lambda_2)x}{(1+\lambda_1+\lambda_2)} Z_1 - \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{e^{(\mu-\lambda_3+\lambda_4-\lambda_5)x}}{(\mu-\lambda_3+\lambda_4-\lambda_5)} W_1 \\ &= \frac{(1+\lambda_1+\lambda_2)x}{(1+\lambda_1+\lambda_2)} Z_1 > \varepsilon_0 \end{aligned}$$

Untuk sebarang $E(x, t)$ dan $B(x, t)$ terdapat bilangan positif $\varepsilon_0 = Z_1$ sehingga

$\liminf_{t \rightarrow \infty} d(E(x, t), B(x, t)) > \varepsilon_0 = Z_1$, dengan demikian disebut *strongly* persisten

uniform terhadap sistem.

2. Didefinisikan metrik d adalah kontak sel kanker yang belum terinfeksi BCG dengan BCG.

Jika subpopulasi sel kanker dengan BCG berada pada daerah persekitaran, sedangkan sel yang berada pada daerah terbatas dengan sel yang berada pada daerah interior maka kontak yang terjadi dapat menimbulkan transmisi minimum berarti $d_{\min}\{\alpha T_u(x, t)B(x, t)\}_{\max}$ terdapat sel kanker terinfeksi besar dan $d_{\max}\{\alpha T_u(x, t)B(x, t)\}_{\min}$ terdapat sel kanker terinfeksi kecil.

Misalkan $T_u(x, t) = \pi(x, t), B(x, t) \in \partial C$ dan $\forall x \in \Omega$ maka $d(\pi(x, t), \partial C) = (T_u(x, t), B(x, t)) = \int_{\Omega} |T_u(x, t) - B(x, t)| dx$.

Misalkan

$$B(x, 0) = B(0)e^{(1+\lambda_1+\lambda_2)x}$$

$$T_u(x, 0) = T_u(0)e^{(\lambda_2-r)x}$$

Sehingga diperoleh

$$B(x, t) = B(0)e^{-(1+\lambda_1+\lambda_2)t}e^{(1+\lambda_1+\lambda_2)x}$$

$$T_u(x, t) = T_u(0)e^{-(\lambda_2-r)t}e^{(\lambda_2-r)x}$$

$$d(T_u(x, t), B(x, t)) = \int_{\Omega} |T_u(x, t) - B(x, t)| dx$$

$$|T_u(x, t) - B(x, t)| = |T_u(0)e^{-(\lambda_2-r)t}e^{(\lambda_2-r)x} - B(0)e^{-(1+\lambda_1+\lambda_2)t}e^{(1+\lambda_1+\lambda_2)x}|$$

- a. Diasumsikan sel kanker lebih besar dari pada BCG sehingga dapat ditunjukkan

Jika $T_u(x, t) \geq B(x, t)$ maka

$$|T_u(x, t) - B(x, t)| = |T_u(0)e^{-(\lambda_2-r)t}e^{(\lambda_2-r)x} - B(0)e^{-(1+\lambda_1+\lambda_2)t}e^{(1+\lambda_1+\lambda_2)x}|$$

$$d(T_u(x, t), B(x, t)) = \int_{\Omega} |T_u(x, t) - B(x, t)| dx$$

$$= \int_{\Omega} |T_u(0)e^{-(\lambda_2-r)t}e^{(\lambda_2-r)x} -$$

$$B(0)e^{-(1+\lambda_1+\lambda_2)t}e^{(1+\lambda_1+\lambda_2)x}| dx$$

$$= \frac{1}{(\lambda_2-r)} e^{-(\lambda_2-r)t} e^{(\lambda_2-r)x} T_u(0) -$$

$$\frac{1}{(1+\lambda_1+\lambda_2)} e^{-(1+\lambda_1+\lambda_2)t} e^{(1+\lambda_1+\lambda_2)x} B(0)$$

$$= \frac{1}{(\lambda_8-r)} e^{-(\lambda_2-r)t+(\lambda_2-r)x} T_u(0) - \frac{1}{(1+\lambda_1+\lambda_2)} e^{-(1+\lambda_1+\lambda_2)t+(1+\lambda_1+\lambda_2)x} B(0)$$

Penyebaran sel kanker yang telah terinfeksi BCG terjadi interaksi antara subpopulasi $T_u(0)$ dengan $B(0)$, sehingga perubahan yang terjadi pada masing-masing sel mencerminkan ukuran dari $d(T_u(x, t), B(x, t))$.

Untuk $t \rightarrow \infty$ terjadi perubahan subpopulasi $T_u(x, t)$ dan $B(x, t)$

Sedemikian hingga jika dan $T_u e^{-(\lambda_2-r)t}_{maks} = N_2$ dan $B(0) e^{-(1+\lambda_1+\lambda_2)t}_{min} = M_2$ maka

$$\begin{aligned} \sup d(T_u(x, t), B(x, t)) &= \frac{1}{(\lambda_8-r)} e^{-(\lambda_2-r)t+(\lambda_2-r)x} T_u(0) - \frac{1}{(1+\lambda_1+\lambda_2)} e^{-(1+\lambda_1+\lambda_2)t+(1+\lambda_1+\lambda_2)x} B(0) \\ \limsup_{t \rightarrow \infty} d(T_u(x, t), B(x, t)) &= \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{e^{(\lambda_2-r)x}}{(\lambda_2-r)} N_2 - \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{(1+\lambda_1+\lambda_2)x}{(1+\lambda_1+\lambda_2)} M_2 \\ &= \frac{e^{(\lambda_2-r)x}}{(\lambda_2-r)} N_2 > \varepsilon_0 \end{aligned}$$

Untuk sebarang $T_u(x, t)$ dan $B(x, t)$ terdapat bilangan positif $\varepsilon_0 = N_2$ sehingga

$\limsup_{t \rightarrow \infty} d(T_u(x, t), B(x, t)) > \varepsilon_0 = N_2$, dengan demikian disebut *weakly* persisten uniform terhadap sistem.

- b. Diasumsikan BCG lebih besar dari pada sel kanker sehingga dapat ditunjukkan

Jika $T_u(x, t) < B(x, t)$ maka

$$|T_u(x, t) - B(x, t)| = |B(0) e^{-(1+\lambda_1+\lambda_2)t} e^{(1+\lambda_1+\lambda_2)x} - T_u(0) e^{-(\lambda_2-r)t} e^{(\lambda_2-r)x}|$$

$$\begin{aligned} d(T_u(x, t), B(x, t)) &= \int_{\Omega} |T_u(x, t) - B(x, t)| dx \\ &= \int_{\Omega} |B(0) e^{-(1+\lambda_1+\lambda_2)t} e^{(1+\lambda_1+\lambda_2)x} - T_u(0) e^{-(\lambda_2-r)t} e^{(\lambda_2-r)x}| dx \\ &= \frac{1}{(1+\lambda_1+\lambda_2)} e^{-(1+\lambda_1+\lambda_2)t+(1+\lambda_1+\lambda_2)x} B(0) - \frac{1}{(\lambda_8-r)} e^{-(\lambda_2-r)t+(\lambda_2-r)x} T_u(0) \end{aligned}$$

Untuk $t \rightarrow \infty$ terjadi perubahan subpopulasi $T_u(x, t)$ dan $B(x, t)$

Sedemikian hingga jika $T_u e^{-(\lambda_2-r)t}_{min} = W_2$ dan $B(0) e^{-(1+\lambda_1+\lambda_2)t}_{maks} = Z_2$ maka

$$\begin{aligned} \inf d(T_u(x, t), B(x, t)) &= \frac{1}{(1+\lambda_1+\lambda_2)} e^{-(1+\lambda_1+\lambda_2)t+(1+\lambda_1+\lambda_2)x} B(0) - \\ &\quad \frac{1}{(\lambda_2-r)} e^{-(\lambda_2-r)t+(\lambda_2-r)x} T_u(0) \\ \liminf_{t \rightarrow \infty} d(T_u(x, t), B(x, t)) &= \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{(1+\lambda_1+\lambda_2)x}{(1+\lambda_1+\lambda_2)} Z_2 - \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{e^{(\lambda_2-r)x}}{(\lambda_2-r)} W_2 \\ &= \frac{(1+\lambda_1+\lambda_2)x}{(1+\lambda_1+\lambda_2)} Z_2 > \varepsilon_0 \end{aligned}$$

Untuk sebarang $T_u(x, t)$ dan $B(x, t)$ terdapat bilangan positif $\varepsilon_0 = Z_2$ sehingga

$\liminf_{t \rightarrow \infty} d(T_u(x, t), B(x, t)) > \varepsilon_0 = Z_2$, dengan demikian disebut *strongly* persisten uniform terhadap sistem.

Sehingga diperoleh analisis persistensi sebagai berikut :

1. Jika $E(x, t) \geq B(x, t)$ berarti sel efektor lebih besar sama dengan BCG, hal ini menunjukkan bahwa sel efektor diaktivasi oleh BCG dalam jumlah yang banyak sehingga sel efektor dapat memusnahkan sel kanker yang sudah terinfeksi BCG. Jarak kontak antara BCG dengan sel efektor minimum menyebabkan penyebaran imunoterapi BCG rendah dan jauh dari persekitaran. Dengan demikian disebut *weakly* persisten uniform.
2. Jika $E(x, t) < B(x, t)$ berarti sel efektor lebih kecil daripada BCG, hal ini menunjukkan bahwa sel efektor diaktivasi oleh BCG dalam jumlah yang sedikit sehingga sel efektor tidak dapat memusnahkan sel kanker yang sudah terinfeksi BCG dalam jumlah yang banyak. Jarak kontak antara BCG dengan sel efektor maksimum menyebabkan penyebaran imunoterapi BCG besar dan berada dipersekitaran. Dengan demikian disebut *strongly* persisten uniform.
3. Jika $T_u(x, t) \geq B(x, t)$ berarti sel kanker yang belum terinfeksi BCG lebih besar sama dengan BCG, hal ini menunjukkan bahwa sel kanker menyebar luas di dalam tubuh sehingga sel kanker tidak dapat dimusnahkan. Jarak kontak antara BCG dengan sel kanker yang belum terinfeksi BCG minimum menyebabkan penyebaran imunoterapi BCG rendah dan jauh dari persekitaran. Dengan demikian disebut *weakly* persisten uniform.
4. Jika $T_u(x, t) < B(x, t)$ berarti sel kanker yang belum terinfeksi BCG lebih kecil daripada BCG, hal ini menunjukkan bahwa sel kanker tidak menyebar di dalam tubuh sehingga sel kanker dapat dimusnahkan. Jarak kontak antara BCG dengan sel kanker yang belum terinfeksi BCG maksimum menyebabkan penyebaran

imunoterapi BCG besar dan berada dipersekitaran. Dengan demikian disebut *strongly* persisten uniform.

Pada subbab 4.8 akan ditunjukkan simulasi numerik dari persamaan di atas untuk mengetahui aliran suatu imunoterapi secara grafik.

4.8 Simulasi Numerik

Pada simulasi numerik dilakukan dengan tujuan untuk melihat penyebaran imunoterapi BCG secara visual sehingga mudah untuk menganalisis sistem berdasarkan analisis yang diperoleh dari model imunoterapi BCG. Adapun nilai awal parameter yang digunakan untuk simulasi berdasarkan analisis yang dilakukan sebelumnya dan merujuk pada (Mendrazitsky dkk, 2007). Dengan nilai awal sebagai berikut :

Tabel 4.1 Nilai awal pada model matematika imunoterapi BCG

Subpopulasi pada saat $t = 0$	Nilai Awal
B	$0,15 \times 10^6$
E	$0,09 \times 10^6$
T_i	$0,01 \times 10^6$
T_u	$0,58 \times 10^6$

dengan nilai parameter sebagai berikut :

Tabel 4.2 Nilai parameter pada model matematika imunoterapi BCG

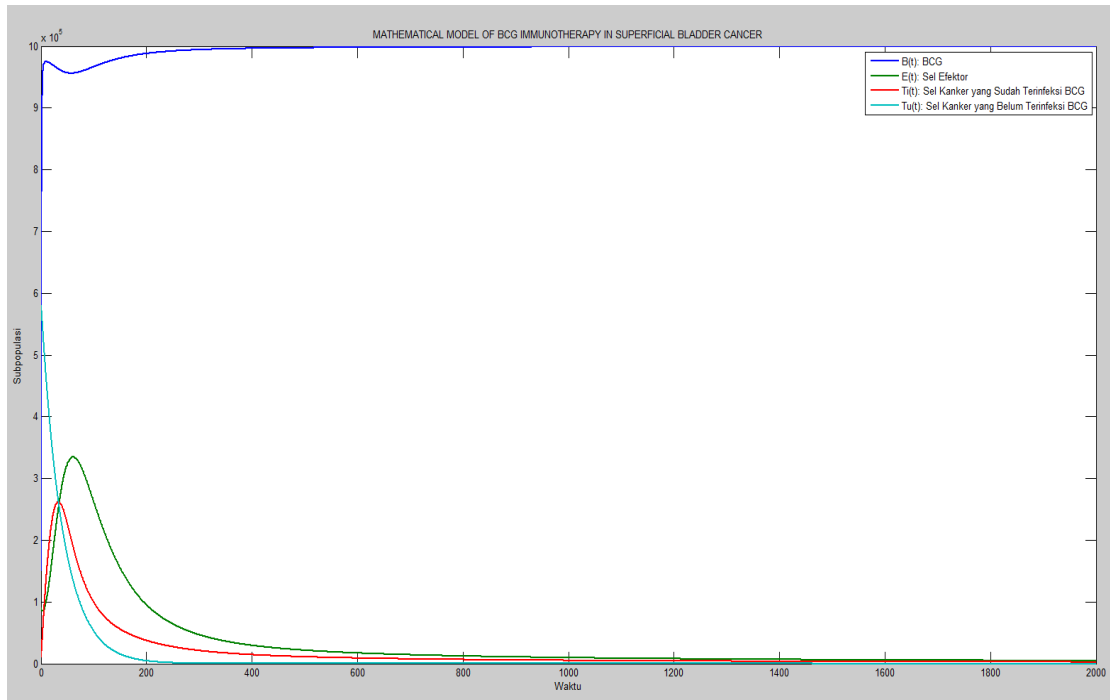
Parameter	Nilai Parameter
μ	0,041
p_1	$1,25 \times 10^{-7}$
p_2	$0,285 \times 10^{-7}$
p_3	$1,1 \times 10^{-7}$
p_4	$0,12 \times 10^{-7}$
p_5	$3,45 \times 10^{-10}$
α	0,052
r	0,0033

4.8.1 Simulasi Perubahan Subpopulasi pada Model Matematika Imunoterapi BCG

Simulasi perubahan subpopulasi pada model matematika imunoterapi BCG dilakukan untuk menunjukkan terjadi penyebaran imunoterapi BCG pada saat ada kanker. Pada simulasi, parameter yang diamati dan diubah adalah parameter r , α , p_2 dan p_4 sedangkan parameter yang lain tetap. Terdapat lima kasus pada simulasi perubahan subpopulasi pada model matematika imunoterapi BCG sebagai berikut :

4.8.1.1 Kasus 1

Pada kasus 1 menjelaskan perubahan subpopulasi pada model matematika imunoterapi BCG pada saat *rate* pertumbuhan alami dari sel kanker adalah 0,0033.

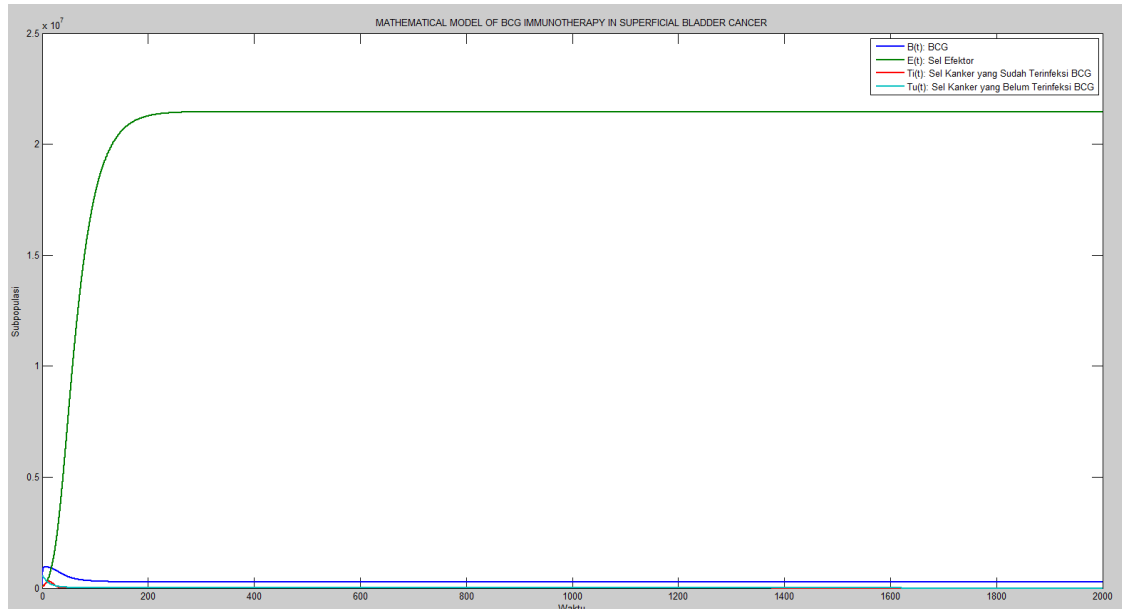


Gambar 4.2 Perubahan subpopulasi pada model imunoterapi BCG pada saat $r = 0,0033$

Dari Gambar 4.2 terlihat bahwa subpopulasi BCG menurun di hari ke 100, pada hari ke 370 sampai hari ke 2000 subpopulasi BCG mencapai sebanyak 10×10^5 sel. Subpopulasi sel efektor mengalami kenaikan dari hari pertama sampai hari ke 100, di hari ke 101 subpopulasi sel efektor sebanyak $3,2 \times 10^5$ sel dan mengalami penurunan sampai hari ke 2000. Subpopulasi sel kanker yang sudah terinfeksi BCG mengalami kenaikan dari hari pertama sampai hari ke 70, di hari ke 71 subpopulasi sel kanker yang sudah terinfeksi BCG sebanyak $2,7 \times 10^5$ sel dan mengalami penurunan sampai hari ke 2000. Hal ini menunjukkan bahwa sel kanker yang sudah terinfeksi BCG dapat dimusnahkan oleh sel efektor. Subpopulasi sel kanker yang belum terinfeksi BCG mengalami kenaikan dari hari pertama sampai hari ke 2, dan mengalami penurunan mulai hari ke 2 hingga menjadi nol. Keadaan ini menunjukkan bahwa sel kanker dapat dilemahkan dengan cara imunoterapi BCG.

4.8.1.2 Kasus 2

Kasus 2 menjelaskan perubahan subpopulasi pada model matematika imunoterapi BCG pada saat *rate* aktivasi respon kekebalan tubuh adalah $1,51 \times 10^{-7}$ dan *rate* infeksi dari sel kanker oleh BCG adalah $0,821 \times 10^{-7}$.



Gambar 4.3 Perubahan subpopulasi pada model imunoterapi BCG

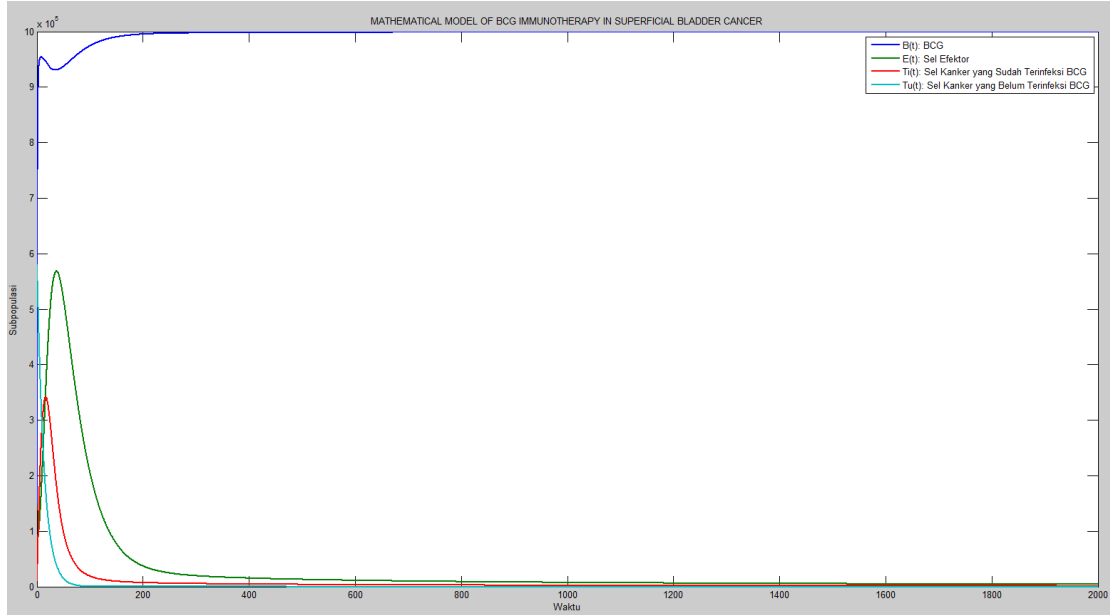
pada saat $p_2 = 0,821 \times 10^{-7}$ dan $p_4 = 1,51 \times 10^{-7}$

Berdasarkan Gambar 4.3 nilai parameter yang digunakan untuk memperbesar *rate* aktivasi respon kekebalan tubuh sebesar $1,51 \times 10^{-7}$ dan *rate* infeksi dari sel kanker oleh BCG sebesar $0,821 \times 10^{-7}$. Hal ini bertujuan untuk menginfeksi sel kanker dalam jumlah besar dan melawan sel kanker sehingga dapat dimusnahkan.

Dari Gambar 4.3 terlihat bahwa pada hari ke 50 sampai ke 2000 subpopulasi BCG menjadi $0,1 \times 10^7$ sel. Subpopulasi sel efektor mengalami kenaikan dari hari pertama sampai hari ke 200, di hari ke 201 sampai ke 2000 subpopulasi sel efektor sebanyak $2,1 \times 10^7$ sel. Subpopulasi sel kanker yang sudah terinfeksi BCG mengalami kenaikan dari hari pertama sampai hari ke 9 menjadi $0,09 \times 10^7$ sel dan mengalami penurunan mulai hari ke 10 hingga menjadi nol. Sedangkan jumlah subpopulasi sel kanker yang belum terinfeksi BCG mengalami penurunan mulai hari pertama hingga menjadi nol. Keadaan ini menunjukkan bahwa sel kanker dapat dilemahkan dengan cara imunoterapi BCG.

4.8.1.3 Kasus 3

Kasus 3 menjelaskan perubahan subpopulasi pada model matematika imunoterapi BCG pada saat *rate* infeksi dari sel kanker oleh BCG adalah $0,821 \times 10^{-7}$ dan *rate* rangsangan sel efektor pada sel kanker yang telah terinfeksi adalah 0,093.



Gambar 4.4 Perubahan subpopulasi pada model imunoterapi BCG pada saat $p_2 = 0,821 \times 10^{-7}$ dan $\alpha = 0,093$

Berdasarkan Gambar 4.4 nilai parameter yang digunakan untuk memperbesar *rate* rangsangan sel efektor pada sel kanker yang telah terinfeksi sebesar 0,093 dan *rate* infeksi dari sel kanker oleh BCG sebesar $0,821 \times 10^{-7}$. Hal ini bertujuan untuk menginfeksi sel kanker dalam jumlah besar dan melawan sel kanker sehingga sel kanker dapat dimusnahkan.

Dari Gambar 4.4 terlihat bahwa subpopulasi BCG menurun di hari ke 50, pada hari ke 200 sampai hari ke 2000 subpopulasi BCG mencapai sebanyak 10×10^5 sel. Subpopulasi sel efektor mengalami kenaikan dari hari pertama sampai hari ke 40, di hari ke 41 subpopulasi sel efektor sebanyak $5,8 \times 10^5$ sel dan mengalami penurunan sampai hari ke 2000. Subpopulasi sel kanker yang sudah terinfeksi BCG mengalami kenaikan dari hari pertama sampai hari ke 20, di hari ke 21 subpopulasi sel kanker yang sudah terinfeksi BCG sebanyak $3,5 \times 10^5$ sel dan mengalami penurunan sampai hari ke 2000. Hal ini menunjukkan bahwa sel kanker yang sudah terinfeksi BCG dapat dimusnahkan oleh sel efektor pada hari ke 350. Sedangkan jumlah subpopulasi sel kanker yang belum

terinfeksi BCG mengalami penurunan mulai hari pertama hingga menjadi nol. Keadaan ini menunjukkan bahwa sel kanker dapat dilemahkan dengan cara imunoterapi BCG.

4.8.2 Simulasi *Portrait Phase* pada BCG dan Sel Efektor

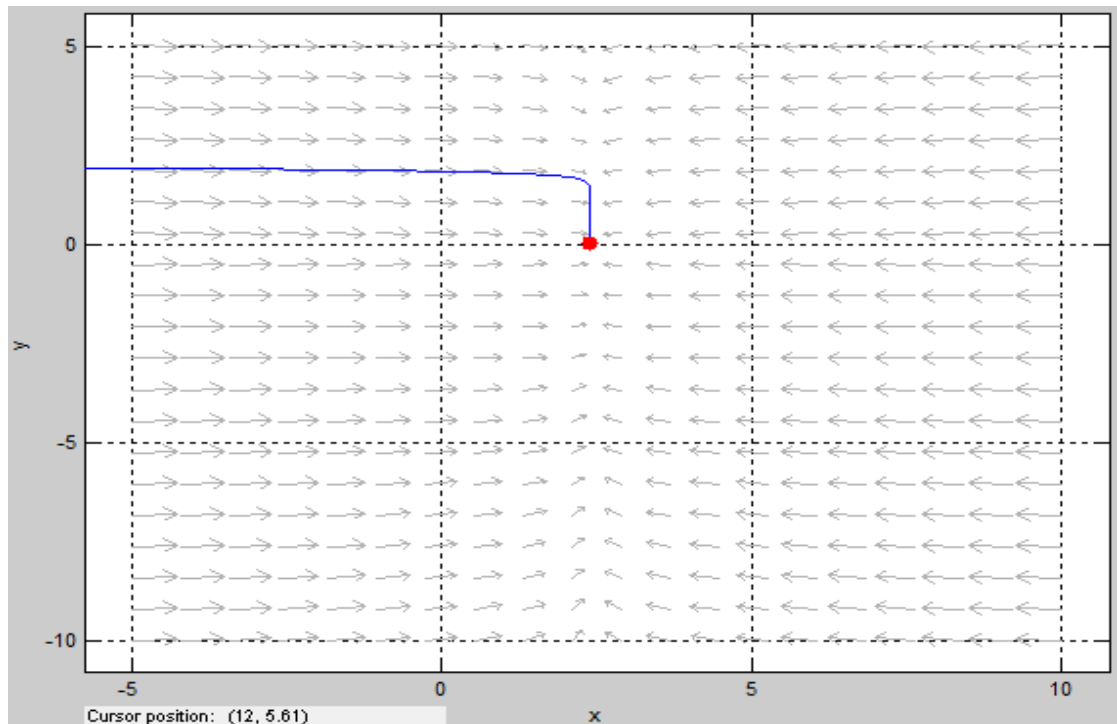
Portrait Phase pada BCG dan sel efektor menjelaskan persamaan karakteristik dari BCG dan sel efektor. Sehingga diperoleh persamaan karakteristiknya sebagai berikut :

$$\begin{bmatrix} -1-s & -3,002 \times 10^{-7} \\ 0 & -0,041-s \end{bmatrix} \Leftrightarrow (-1-s)(-0,041-s) = 0$$

Dan akar-akar karakteristiknya adalah.

1. $s_1 = -1$
2. $s_2 = -0,041$

Sehingga diperoleh nilai karakteristiknya $s_1 = -1 < 0$ dan $s_2 = -0,041 < 0$. Jadi merujuk pada Tabel 2.1 sistem dipersekitaran titik setimbang (B^*, E^*) adalah stabil. Dari hasil persamaan karakteristik di atas diperoleh gambar sebagai berikut :



Gambar 4.5 *Portrait phase* pada BCG dan sel efektor

Berdasarkan Gambar 4.5 menjelaskan x merupakan BCG dan y merupakan sel efektor. Pada Gambar 4.5 terlihat bahwa tanda panah pada gambar mendekati nol. Hal ini menunjukkan sistem dipersekitaran titik setimbang (B^*, E^*) adalah stabil.

4.8.3 Simulasi *Portrait Phase* pada BCG dan Sel Kanker yang Belum Terinfeksi BCG

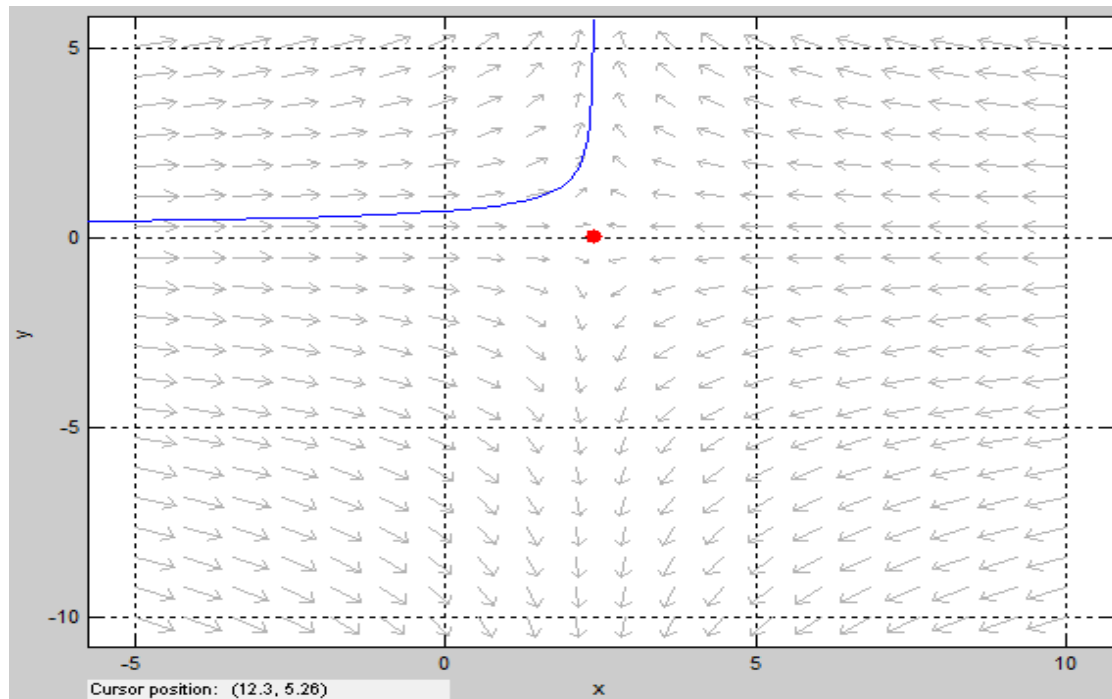
Portrait Phase pada BCG dan sel kanker yang belum terinfeksi BCG menjelaskan persamaan karakteristik dari BCG dan sel efektor. Sehingga diperoleh persamaan karakteristiknya sebagai berikut :

$$\begin{bmatrix} -1-s & -6,839 \times 10^{-8} \\ 0 & 0,43-s \end{bmatrix} \Leftrightarrow (-1-s)(0,43-s) = 0$$

Dan akar-akar karakteristiknya adalah.

1. $s_1 = -1$
2. $s_2 = 0,43$

Sehingga diperoleh nilai karakteristiknya $s_1 = -1 < 0$ dan $s_2 = 0,43 > 0$. Jadi merujuk pada Tabel 2.1 sistem dipersekitaran titik setimbang (B^*, T_u^*) adalah tidak stabil. Dari persamaan karakteristik di atas diperoleh persamaan sebagai berikut :



Gambar 4.6 *Portrait phase* pada BCG dan sel kanker yang belum terinfeksi BCG

Berdasarkan Gambar 4.6 menjelaskan x merupakan BCG dan y merupakan sel kanker yang belum terinfeksi BCG. Pada Gambar 4.6 terlihat bahwa tanda panah pada

gambar menjauhi nol. Hal ini menunjukkan sistem dipersekitaran titik setimbang (B^*, T_u^*) adalah tidak stabil.

Selanjutnya akan dibandingkan hasil analisis persistensi dengan analisis kestabilan sebagai berikut :

1. Sistem dipersekitaran titik setimbang (B^*, E^*) adalah stabil. Parameter yang mempengaruhi BCG dengan sel efektor adalah p_1 , p_4 , μ dan b . Akar-akar karakteristiknya adalah

$$s_1 = \frac{-(2-p_4b)}{2\mu} + \frac{\sqrt{\left(2-\frac{p_4b}{\mu}\right)^2 - 4\mu + 4p_4b}}{2}$$

$$s_1 < 0 \text{ maka } \frac{-(2-p_4b)}{2\mu} + \frac{\sqrt{\left(2-\frac{p_4b}{\mu}\right)^2 - 4\mu + 4p_4b}}{2} < 0$$

$$\frac{2-p_4b}{2\mu} < \frac{\sqrt{\left(2-\frac{p_4b}{\mu}\right)^2 - 4\mu + 4p_4b}}{2}$$

Jadi diperoleh $\frac{2-p_4b}{2\mu} < \frac{\sqrt{\left(2-\frac{p_4b}{\mu}\right)^2 - 4\mu + 4p_4b}}{2}$ menyatakan bahwa *rate* kematian sel efektor lebih kecil dari *rate* respon kekebalan tubuh dan jumlah konsentrasi yang efektif dari BCG sehingga pada saat $s_1 < 0$ dapat memusnahkan sel kanker.

$$s_2 = \frac{-(2-p_4b)}{2\mu} - \frac{\sqrt{\left(2-\frac{p_4b}{\mu}\right)^2 - 4\mu + 4p_4b}}{2}$$

$$s_2 < 0 \text{ maka } \frac{-(2-p_4b)}{2\mu} - \frac{\sqrt{\left(2-\frac{p_4b}{\mu}\right)^2 - 4\mu + 4p_4b}}{2} < 0$$

$$\frac{-(2-p_4b)}{2\mu} < \frac{\sqrt{\left(2-\frac{p_4b}{\mu}\right)^2 - 4\mu + 4p_4b}}{2}$$

Jadi diperoleh $\frac{-(2-p_4b)}{2\mu} < \frac{\sqrt{\left(2-\frac{p_4b}{\mu}\right)^2 - 4\mu + 4p_4b}}{2}$ menyatakan bahwa *rate* kematian sel efektor lebih kecil dari *rate* respon kekebalan tubuh dan jumlah konsentrasi yang efektif dari BCG sehingga pada saat $s_2 < 0$ dapat memusnahkan sel kanker.

Dari pernyataan di atas untuk memusnahkan sel kanker maka sel efektor harus lebih besar dari BCG. Hal ini berhubungan dengan analisis persistensi yaitu diperoleh *weakly* persisten uniform dimana sel efektor lebih besar sama dengan BCG, hal ini menunjukkan bahwa sel efektor diaktivasi oleh BCG dalam jumlah yang banyak sehingga sel efektor dapat memusnahkan sel kanker yang sudah terinfeksi BCG.

2. Sistem dipersekitaran titik setimbang (B^*, T_u^*) adalah tidak stabil. Parameter yang mempengaruhi BCG dan sel kanker yang belum terinfeksi BCG adalah p_2 , b dan r . Akar-akar karakteristiknya adalah

$$s_1 = -\frac{p_2 b}{2r} + \frac{\sqrt{\frac{p_2^2 b^2}{r^2} - \frac{p_2 b}{r} + 4p_2 b - 4r}}{2}$$

$$s_1 > 0 \text{ maka } -\frac{p_2 b}{2r} + \frac{\sqrt{\frac{p_2^2 b^2}{r^2} - \frac{p_2 b}{r} + 4p_2 b - 4r}}{2} > 0$$

$$-\frac{p_2 b}{2r} > -\frac{\sqrt{\frac{p_2^2 b^2}{r^2} - \frac{p_2 b}{r} + 4p_2 b - 4r}}{2}$$

Jadi diperoleh $\frac{p_2 b}{2r} < \frac{\sqrt{\frac{p_2^2 b^2}{r^2} - \frac{p_2 b}{r} + 4p_2 b - 4r}}{2}$ menyatakan bahwa *rate* infeksi dari sel kanker oleh BCG dan *rate* pertumbuhan alami dari sel kanker lebih kecil dari jumlah konsentrasi yang efektif dari BCG sehingga pada saat $s_1 > 0$ dapat memusnahkan sel kanker.

$$s_2 = -\frac{p_2 b}{2r} - \frac{\sqrt{\frac{p_2^2 b^2}{r^2} - \frac{p_2 b}{r} + 4p_2 b - 4r}}{2}$$

$$s_2 < 0 \text{ maka } -\frac{p_2 b}{2r} - \frac{\sqrt{\frac{p_2^2 b^2}{r^2} - \frac{p_2 b}{r} + 4p_2 b - 4r}}{2} < 0$$

$$-\frac{p_2 b}{2r} < \frac{\sqrt{\frac{p_2^2 b^2}{r^2} - \frac{p_2 b}{r} + 4p_2 b - 4r}}{2}$$

Jadi diperoleh $-\frac{p_2 b}{2r} < \frac{\sqrt{\frac{p_2^2 b^2}{r^2} - \frac{p_2 b}{r} + 4p_2 b - 4r}}{2}$ menyatakan bahwa *rate* infeksi dari sel kanker oleh BCG dan *rate* pertumbuhan alami dari sel kanker lebih kecil dari jumlah konsentrasi yang efektif dari BCG sehingga pada saat $s_2 < 0$ dapat memusnahkan sel kanker.

Dari pernyataan di atas untuk memusnahkan sel kanker maka BCG harus lebih besar dari sel kanker yang belum terinfeksi BCG. Hal ini berhubungan dengan analisis persistensi yaitu diperoleh *strongly* persisten uniform dimana sel kanker

yang belum terinfeksi BCG lebih kecil daripada BCG, hal ini menunjukkan bahwa sel kanker tidak menyebar di dalam tubuh sehingga sel kanker dapat dimusnahkan.

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

Bab ini berisi tentang kesimpulan yang dihasilkan berdasarkan penelitian yang telah dilaksanakan serta saran yang diberikan untuk mengembangkan penelitian berikutnya tentang model matematika imunoterapi BCG.

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan tujuan pada Bab 1 serta hasil dan pembahasan pada Bab 4, maka dapat diambil kesimpulan sebagai berikut :

1. Berdasarkan hasil analisis yang dilakukan, diperoleh kestabilan sebagai berikut :

Model imunoterapi BCG memiliki tiga titik setimbang yaitu $P_0 = (0,0,0,0)$, $P_1 = (b, 0,0,0)$ dan $P_2 = (B^*, E^*, T_i^*, T_u^*)$ dengan $B^* = \frac{r}{p_2}$, $E^* = \frac{rT_u}{p_3T_i}$, $T_i^* = \frac{(bp_2-r)p_3T_i}{r(p_2p_3T_i+rp_1)}$ dan $T_u^* = \frac{1}{2\alpha p_2 p_3} [-\alpha r p_1 - r p_5 + b p_2 p_5 + \sqrt{(-\alpha r p_1 - r p_5 + b p_2 p_5)^2 + 4\alpha p_3 (b p_2^2 \mu - r b p_2 p_4 + r^2 p_4 - p_2 r \mu)}]$.

Kestabilan sistem dipersekitaran titik setimbang $P_0(0,0,0,0)$ adalah tidak stabil. Kestabilan sistem dipersekitaran titik setimbang $P_1(b, 0,0,0)$ adalah tidak stabil. Dan kestabilan sistem dipersekitaran titik setimbang $P_2(B^*, E^*, T_i^*, T_u^*)$ tidak stabil.

2. Pada saat sistem dipersekitaran titik setimbang $P_1(b, 0,0,0)$ terjadi bifurkasi yang menyebabkan kestabilan sistem dipersekitaran titik setimbang $P_1(b, 0,0,0)$ dari tidak stabil menjadi stabil.
3. Dengan analisis yang telah dilakukan terhadap sistem, bahwa sistem eksis dan tunggal, mempunyai penyelesaian positif dan sistem merupakan sistem dinamis. Berdasarkan analisis persistensi diperoleh bahwa.
 - a. $T_u(x, t) < B(x, t)$ berarti sel kanker yang belum terinfeksi BCG lebih kecil daripada BCG, hal ini menunjukkan bahwa sel kanker tidak menyebar di dalam tubuh sehingga sel kanker dapat dimusnahkan. Jarak kontak antara BCG dengan sel kanker yang belum terinfeksi BCG maksimum

menyebabkan penyebaran imunoterapi BCG besar dan berada dipersekitaran. Dengan demikian disebut *strongly* persisten uniform.

- b. Jika $E(x, t) \geq B(x, t)$ berarti sel efektor lebih besar sama dengan BCG, hal ini menunjukkan bahwa sel efektor diaktivasi oleh BCG dalam jumlah yang banyak sehingga sel efektor dapat memusnahkan sel kanker yang sudah terinfeksi BCG. Dengan demikian disebut *weakly* persisten uniform.

4. Hasil simulasi *portrait phase* menunjukkan bahwa

- a. Sistem dipersekitaran titik setimbang (B^*, E^*) adalah stabil. Parameter yang mempengaruhi BCG dengan sel efektor adalah p_1 , p_4 , μ dan b . Dan diperoleh akar-akar karakteristiknya adalah $s_1 < 0$ dan $s_2 < 0$ yang dapat memusnahkan sel kanker. Untuk memusnahkan sel kanker maka sel efektor harus lebih besar dari BCG. Hal ini berhubungan dengan analisis persistensi yaitu diperoleh weakly persisten uniform dimana sel efektor lebih besar sama dengan BCG, hal ini menunjukkan bahwa sel efektor diaktivasi oleh BCG dalam jumlah yang banyak sehingga sel efektor dapat memusnahkan sel kanker yang sudah terinfeksi BCG.
- b. Sistem dipersekitaran titik setimbang (B^*, T_u^*) adalah tidak stabil. Parameter yang mempengaruhi BCG dan sel kanker yang belum terinfeksi BCG adalah p_2 , b dan r . Akar-akar karakteristiknya adalah $s_1 > 0$ dan $s_2 < 0$ yang dapat memusnahkan sel kanker. Untuk memusnahkan sel kanker maka BCG harus lebih besar dari sel kanker yang belum terinfeksi BCG. Hal ini berhubungan dengan analisis persistensi yaitu diperoleh strongly persisten uniform dimana sel kanker yang belum terinfeksi BCG lebih kecil daripada BCG, hal ini menunjukkan bahwa sel kanker tidak menyebar di dalam tubuh sehingga sel kanker dapat dimusnahkan.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil yang diperoleh pada tesis ini, beberapa saran yang dapat digunakan untuk pengembangan selanjutnya diantaranya yaitu :

1. Pada penelitian ini, pembahasan menggunakan model matematika imunoterapi BCG dari penelitian Medrazitsky (2007), pada penelitian selanjutnya diharapkan

untuk membahas konstruksi model matematika imunoterapi BCG sehingga memperoleh model yang baru.

2. Untuk penelitian selanjutnya, diharapkan untuk membahas kontrol optimal dari model matematika imunoterapi BCG.
3. Pada penelitian ini, analisis yang digunakan adalah analisis kestabilan dan analisis persistensi, pada penelitian selanjutnya dapat digunakan analisis lain yang dapat menunjang penelitian misalnya analisis pertubasi, dan *travelling wave*.
4. Pada penelitian ini dibahas tentang eksistensi bifurkasi, pada penelitian selanjutnya diharapkan untuk membahas lebih mendalam analisis bifurkasi pada model matematika imunoterapi BCG.
5. Dari hasil simulasi yang diperoleh, untuk penelitian selanjutnya dapat dilanjutkan sampai waktu yang lebih panjang. Sehingga pembaca dapat mengetahui keadaan subpopulasi BCG, subpopulasi sel efektor, subpopulasi sel kanker yang sudah terinfeksi BCG dan subpopulasi sel kanker yang belum terinfeksi BCG pada waktu akhir.

DAFTAR PUSTAKA

- Boyce, W. E., & DiPrima, R. C. (2005). *Elementary Differential Equations and Boundary Value Problems*. New Jersey : John Wiley & Sons.
- Boyce, W. E., & DiPrima, R. C. (2009). *Elementary Differential Equations and Boundary Value Problems* (Ninth ed.). United State of America : John Wiley & Sons, Inc.
- Brannan, J. R., & Boyce, W. E. (2011). *Differential Equations : An Introduction to Modern Methods and Applications*. New Jersey : John Wiley & Sons.
- Bruden, R.L., & Faires J. D. (2011). *Numerical Analysis*. USA : Brooks / Cole Cengage Learning.
- Cole, B., & Derossett, J. (2014). *Bladder Cancer cells*. Bladder Cancer Handbook. University of Michigan, 9 – 20.
- Dewi, C. (2014). *Kontrol Optimal Model Pertumbuhan Kanker Kandung Kemih dengan Imunoterapi BCG*. Universitas Brawijaya. Malang.
- Freedman, H. L., Ruan, S., & Tang, Moxun. (1993). “Uniform Persistence and Flows Near a Closed Positively Invariant Set”. *Journal of Dynamics and Differential Equation*. Vol 6, No. 4.
- Guckenheimer, J., Holmes, P. (1990). *Nonlinear Oscillations Dynamical System an Bifurcation of Vector Fiels*. Springer-Verlag. New York.
- Haberman, R. (1997). *Mathematical Models : An Introduction to Applied Mathematics*. New Jersey : Prentice – Hall.

- Hariyanto, W. Basuki, Budiantara, I Nyoman. (2013). “The Construction of a Model Pre – Coalition between H1N1-p and H5N1 Influenza Virus in Indonesia”. *Applied Mathematical Sciences*. Hikari Ltd, Vol 7, hal. 4899 – 4907.
- Hariyanto, W. Basuki, Budiantara, I Nyoman. (2015). “Dynamic Analysis and Positive Solution of A Model of Coalition between H5N1 and H1N1-p Influenza Virus in Indonesia”. *Applied Mathematical Sciences*. Hikari Ltd, Vol 9, hal. 2913 – 2924.
- Ito, T. (2000). “Interspecies transmission and receptor recognition of influenza A viruses”. *Microbiol. Immunol.* 44: 423 – 430.
- Kim, J. W., Tomita, Y., Trepel, J., Apolo, A.B. (2015). *Emerging Immunotherapies for Bladder Cancer*, *Curr. Opin. Oncol.* 191 – 200.
- Kirschner, D., & Panetta, J. C. (1998). “Modeling Immunotherapy of The Tumor – Immune Interaction”, *Journal of Mathematical Biology* 37, 235 – 252.
- Kuznetsov, V. A., & Makalkin, I. A. (1994). “Nonlinear Dynamics of Immunogenic Tumours : Parameter Estimation and Global Bifurcation Analysis”. *Bull. Math. Biol.* 56, 295 – 321.
- Kuznetsov, Y. A. (1998). *Element on Applied Bifurcation Theory*. New York : Springer-Verlag.
- Lailiyah, N. (2014). *Bifurkasi pada Model Susceptible Infected Recovered (SIR) dengan Waktu Tunda dan Laju Penularan Bilinear*, Skripsi, Universitas Negeri Yogyakarta. Yogyakarta.
- Mendrazitsky, S. B., Shochat, B., & Stone, L. (2007). “Mathematical Model of BCG Immunotherapy in Superficial Bladder Cancer”. *Bulletin of Mathematical Biology*.

- Pangarapan, L. S. (2009). *Analisis Persoalan Optimisasi Konveks Dua Tahap*, Tesis, Universitas Sumatera Utara. Sumatera Utara.
- Prescott, S., Jackson, A. M., Hawkyard, S. J., Alexandroff, A. B., & James, K. (2000). "Mechanisms of Action of Intravesical Bacille Calmette – Guerin : Local Immune Mechanisms". Clin Infect Dis.
- Rohmah, A.M. (2016). *Analisa Model Penyebaran Virus Ebola antar Dua Negara (Guinea dan Sierra Leone)*, Tesis, Institut Sepuluh Nopember. Surabaya.
- Umbas R, Hardowijoto S, Arif Mochtar C dkk. (2014). "Epidemiologi Bladder Cancer. Panduan Penanganan Kanker Kandung Kemih Tipe Urothelial". *Ikatan Ahli Urologi Indonesia*. 1-2

BIODATA PENULIS



Penulis yang memiliki nama lengkap Ida Ayu Putu Ari Utari lahir di Gianyar, 29 April 1988. Penulis telah menempuh pendidikan formal mulai dari SD Negeri 6 Ubud, SMP Negeri 1 Ubud, dan SMA Negeri 1 Gianyar. Setelah lulus dari SMA, penulis melanjutkan studi S1 di Jurusan Matematika Universitas Udayana Bali dan diterima sebagai mahasiswa angkatan 2005. Selama kuliah S1 di Jurusan Matematika penulis mengambil Bidang Minat Matematika Komputasi. Penulis lulus sarjana dengan mendapatkan gelar Sarjana Sains. Penulis sempat bekerja pada tahun 2010 selama tiga tahun di Bank Mandiri. Pada tahun 2015, penulis melanjutkan studi S2 di Jurusan Matematika Institut Teknologi Sepuluh Nopember Surabaya dan mengambil Bidang Minat Pemodelan dan Simulasi. Untuk membentuk jaringan atau membutuhkan informasi yang berhubungan dengan tesis ini, penulis dapat dihubungi melalui email idaayuputuariutari@gmail.com

